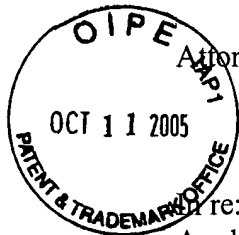


1Pw



Attorney's Docket No. 104035.269169

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

re: Dannhardt *et al.* Confirmation No.: 3699
Appl. No.: 10/672,613 Group Art Unit: 1626
Filed: September 26, 2003 Examiner: J. Coppins
For: 2-MERCAPTO-4,5-DIARYLMIDAZOLE DERIVATIVES AND THE USE
THEREOF AS CYCLOOXYGENASE INHIBITORS

Mail Stop Amendment
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

SUBMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

To complete the requirements of 35 U.S.C. § 119, enclosed is a certified copy of German priority Application No. 101 14 775.9, filed March 26, 2001.

Respectfully submitted,

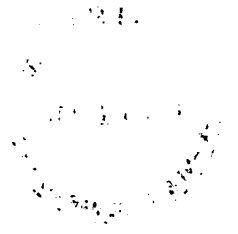
Ryan W. Cagle
Registration No. 47,468

Customer No. 00826
Alston & Bird LLP
Bank of America Plaza
101 South Tryon Street, Suite 4000
Charlotte, NC 28280-4000
Tel Raleigh Office (919) 862-2200
Fax Raleigh Office (919) 862-2260

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to: Mail Stop Amendment, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, on October 6, 2005

Rebecca Kerney



THIS PAGE BLANK (USPTO)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 14 775.9

Anmeldetag: 26. März 2001

Anmelder/Inhaber: Beiersdorf AG,
20253 Hamburg/DE

Erstanmelder: Professor Dr. Gerhard
Dannhardt, 55127 Mainz/DE

Bezeichnung: 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate und ihre
Verwendung in der Pharmazie

IPC: C 07 D, A 61 K

Bemerkung: Die nachgereichten Seiten 25, 27 und 28 der
Anmeldungsunterlagen sind am 19. April 2001
eingegangen

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. September 2005
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Faust

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate und ihre Verwendung in der Pharmazie

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Mercapto-4,5-diaryl-
5 imidazolderivate mit immunmodulierender und Cyclooxygenase-
inhibierender Wirkung, pharmazeutische Mittel, welche die Ver-
bindung enthalten, und ihre Verwendung in der Pharmazie.

Die Wirkung herkömmlicher nicht-steroidaler Antiphlogistika,
10 wie Acetylsalicylsäure, beruht im Wesentlichen auf der Hemmung
der Cyclooxygenase, einem Enzym der Arachidonsäure-Kaskade,
das auch als Prostaglandin-G/H-Synthase bekannt ist. Inzwi-
schen wurden zwei unterschiedliche Formen der Cyclooxygenase
15 gefunden, die als COX-1 und COX-2 bezeichnet werden. Trotz
zahlreicher Untersuchungen ist die biochemische Wirkungsweise
der beiden Enzyme noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene
Studien haben jedoch gezeigt, dass sie eine wesentliche Rolle
bei zahlreichen Erkrankungen und entzündlichen Prozessen
spielen.

20 Pharmakologisch wirksame Imidazolverbindungen, welche die
Cyclooxygenase-1 und -2 (Cox-1 und Cox-2) hemmen, sind bereits
bekannt. In J Med. Chem. 1996, 39, 3927-37 werden beispiels-
weise Imidazolderivate mit 5-Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-
25 inhibierender Wirkung beschrieben, wobei 2-(4-Methylsulfinyl-
phenyl)-4-(4-fluorphenyl-5-(pyrid-4-yl)-imidazol auch eine
Cytokin-inhibierende Wirkung besitzt.

Die WO 95/00501 beschreibt ferner Phenylheterocyclen, die eine
30 Cyclooxygenase-inhibierende Wirkung besitzen, darunter auch
4,5-Diaryl-substituierte Imidazole, zur Behandlung von Erkran-
kungen, die mit der Cyclooxygenase in Zusammenhang stehen.

Weiter bekannt sind pharmazeutisch wirksame Imidazolderivate,
35 die 4,5-Di(hetero)arylimidazol-Elemente enthalten und in 2-
Position eine Substitution aufweisen. Das US-Patent 4,585,771
offenbart beispielsweise 4,5-Diphenylimidazolderivate, die an
der 2-Position mit einem Pyrrolyl-, Indolyl-, Imidazolyl- oder
Thiazolylrest substituiert sind und eine antiinflammatorische

und antiallergische Aktivität besitzen. Ferner beschreiben die US-Patente 4,528,298 und 4,402,960 4,5-Di(hetero)arylimidazolderivate, die in 2-Position über eine Thio-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe mit einem Phenyl-, Pyridyl-, N-Oxypyridyl-,
5 Pyrimidyl-, Thiazolyl- oder Thienylrest substituiert sind, und eine antiinflammatorische und antiallergische Aktivität besitzen.

DE 198 42 833 betrifft 4-Heteroaryl-5-phenylimidazolderivate,
10 die an der 2-Position mit einer Phenylalkylthiogruppe substituiert sind. Diese Verbindungen wirken als Entzündungshemmstoffe und Hemmstoffe der Cytokinfreisetzung. Die WO 99/03837, WO 93/14081 und DE 198 42 833 beschreiben 2-substituierte Imidazole, die die Synthese einer Anzahl
15 inflammatorischer Cytokine hemmen. Diese Verbindungen haben wahlweise einen weiteren Substituenten am Stickstoffatom in der 1-Position.

Es ist bekannt, dass die herkömmlichen nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen aufweisen, insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen, Nephrotoxizität und allergische Reaktionen. Ferner wurde gefunden, dass die bekannten Verbindungen nicht stabil und schwer zu verarbeiten
25 sind oder eine geringe Wirksamkeit aufweisen.

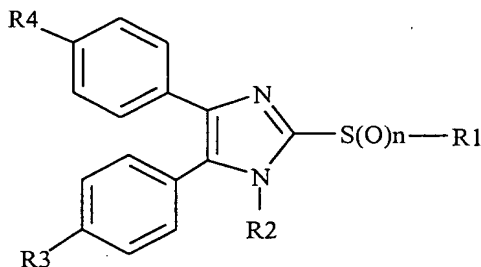
Trotz der zahlreichen bekannten Verbindungen besteht daher weiterhin ein Bedarf nach Verbindungen mit antiphlogistischer, antipyretischer und antialgetischer Wirkung. Insbesondere durch die Bedeutung der COX-Enzyme für eine Reihe weiterer
30 pathologischer Prozesse, z.B. Colonicarcinom, überschießende Angiogenese, excitatorische neuronale Prozesse, Wundheilung etc., kommen der Entwicklung von COX-Inhibitoren neue und zusätzliche Bedeutungen zu.

35 Die Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung solcher Verbindungen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate stabile, leicht zu verarbei-

tende Verbindungen darstellen, die eine hohe Cyclooxygenase-inhibierende Wirkung mit variabler COX-1/COX-2-Selektivität aufweisen.

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die
2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate der Formel I



10 worin

R¹ die folgenden Bedeutungen besitzt:

- 15 - CONR⁵R⁶, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, bilden;
- 20 - A-CONR⁵R⁶, worin A für C₁-C₆-Alkylen, das gegebenenfalls durch C₁-C₃-Alkyl-CO substituiert ist, steht und R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder 2 Halogenatome substituiert ist, stehen;
- 25 - C₁-C₆-Alkylen-R⁷, wobei R⁷ für NR⁵R⁶, einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, S und O, wobei der heterocyclische Rest gegebenenfalls mit einem Benzolring kondensiert sein kann, oder COOR⁸ steht, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen und R⁸ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht;
- 30

- C_1-C_6 -Alkylen-CO- R^9 , wobei R^9 für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, steht;
- C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-CO- R^{11} , wobei R^{10} für H oder C_1-C_6 -Alkyl steht,
-
- R^{11} für
- Phenyl, das gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, CN, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl und C_1-C_6 -Alkyl,
- Naphthyl,
- C_1-C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituiert ist,
- C_2-C_6 -Alkenyl,
- CH=CH-Phenyl,
- einen aromatischen, heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, oder
- NR⁵R⁶ steht, wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H oder C_1-C_6 -Alkyl stehen;
- C_1-C_6 -Alkylen-NR¹⁰-SO₂- R^{12} , worin n für 0,1 oder 2 steht,

R^{12} für

- Phenyl, das gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl, C_1-C_6 -Alkyl, NH₂ und NHCOC₁-C₃-Alkyl,
- C_1-C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylgruppen substituiert ist, oder
- Naphthyl, steht

R^{10} für H oder C_1-C_6 -Alkyl steht,

R^2 für H, C_1-C_6 -Alkyl oder (CH₂)₆COOH steht,

R^3 und R^4 , die gleich oder verschieden sein können für H, OH, OC_1-C_6 -alkyl, Halogen oder C_1-C_6 -Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Halogenatomen substituiert ist, stehen, n für 0, 1 oder 2 steht und
5 o für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
und die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren
10 aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfasst.

Der Ausdruck „Alkyl“ (auch in Verbindungen mit anderen Gruppen, wie Aminoalkyl, Alkylsulfonyl etc.) umfasst geradkettige
15 und verzweigte Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 6 und insbesondere 1 bis 4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, sec-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Wenn Alkyl mit Halogen substituiert ist, sind vorzugsweise 1,
20 2 oder 3 Halogensubstituenten vorhanden. Bevorzugte Beispiele für halogensubstituiertes Alkyl sind Chlormethyl, CHF_2 und insbesondere CF_3 .

Der Ausdruck „Alkylen“ steht vorzugsweise für eine
25 geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen, wie Methylen, Ethylen, Ethyliden, 1, 2- oder 1,3-Propylen, 1,4-Butylen oder 1,6-Hexylen.

30 Der Ausdruck „Alkenyl“ steht für eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 6 und insbesondere 2 bis 4 C-Atomen, wie $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$ oder $-CH_2-CH=CH_2$.

Der Ausdruck „Halogen“ steht für ein Fluor-, Chlor-, Brom-
35 oder Iodatome, insbesondere ein Fluor- oder Chloratom.

Nicht-aromatische heterocyclische Reste sind vorzugsweise Piperidiny, Pyran, Morpholin oder Pyrrolidin.

Bevorzugte aromatische heterocyclische Reste sind Pyridyl, insbesondere 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Furyl, insbesondere 2-Furyl, Thienyl, insbesondere 2-Thienyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Thiazolyl. Bevorzugt sind Furyl und Thienyl.

Wenn R^7 für einen mit einem Benzolring kondensierten Rest steht, handelt es sich vorzugsweise um Chinolyl, insbesondere 2-Chinolyl, oder Benzimidazol, insbesondere 2-Benzimidazol.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei einer der Reste R^3 und R^4 für eine OH- oder C_1 - C_6 -Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe steht. Weiter bevorzugt stehen beide Reste R^3 und R^4 für eine OH- oder C_1 - C_6 -Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe. Besonders bevorzugt stehen einer oder beide Reste R^3 und R^4 für eine C_1 - C_6 -Alkoxygruppe, insbesondere für OCH_3 .

15

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht, vorzugsweise Wasserstoff.

20

R^1 steht vorzugsweise für $CONR^5R^6$, insbesondere für $CON(C_2H_5)_2$; C_1 - C_6 -Alkylen- R^7 , wobei R^7 für den erwähnten aromatischen heterocyclischen Rest oder für $COOR^8$ steht, insbesondere CH_2 -Pyridyl oder CH_2COOH ; oder C_1 - C_6 -Alkylen- $NR^{10}-CO-R^{11}$, wobei R^{11} für C_1 - C_6 -Alkyl oder Phenyl steht, insbesondere CH_2CH_2NHCO -isopropyl.

25

Die physiologisch verträglichen Salze können im vorliegenden Fall Säureadditions- oder Basenadditionssalze sein. Für Säureadditionssalze werden anorganische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure eingesetzt oder organische Säuren wie Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure und dergleichen.

35

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst erfolgt die Synthese eines 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiols. Dieses wird dann im

zweiten Schritt so umgesetzt, dass die gewünschten Substituenten eingeführt werden. Die Substituenten werden vorzugsweise in den Positionen 1 und 2 am Stickstoff bzw. Schwefelatom eingeführt.

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird beispielhaft an Verbindungen erläutert, worin R^3 und R^4 beide für eine Methoxygruppe stehen. Verbindungen mit anderen Resten R^3 und R^4 können in entsprechender Weise hergestellt werden.

10

1) Herstellung der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

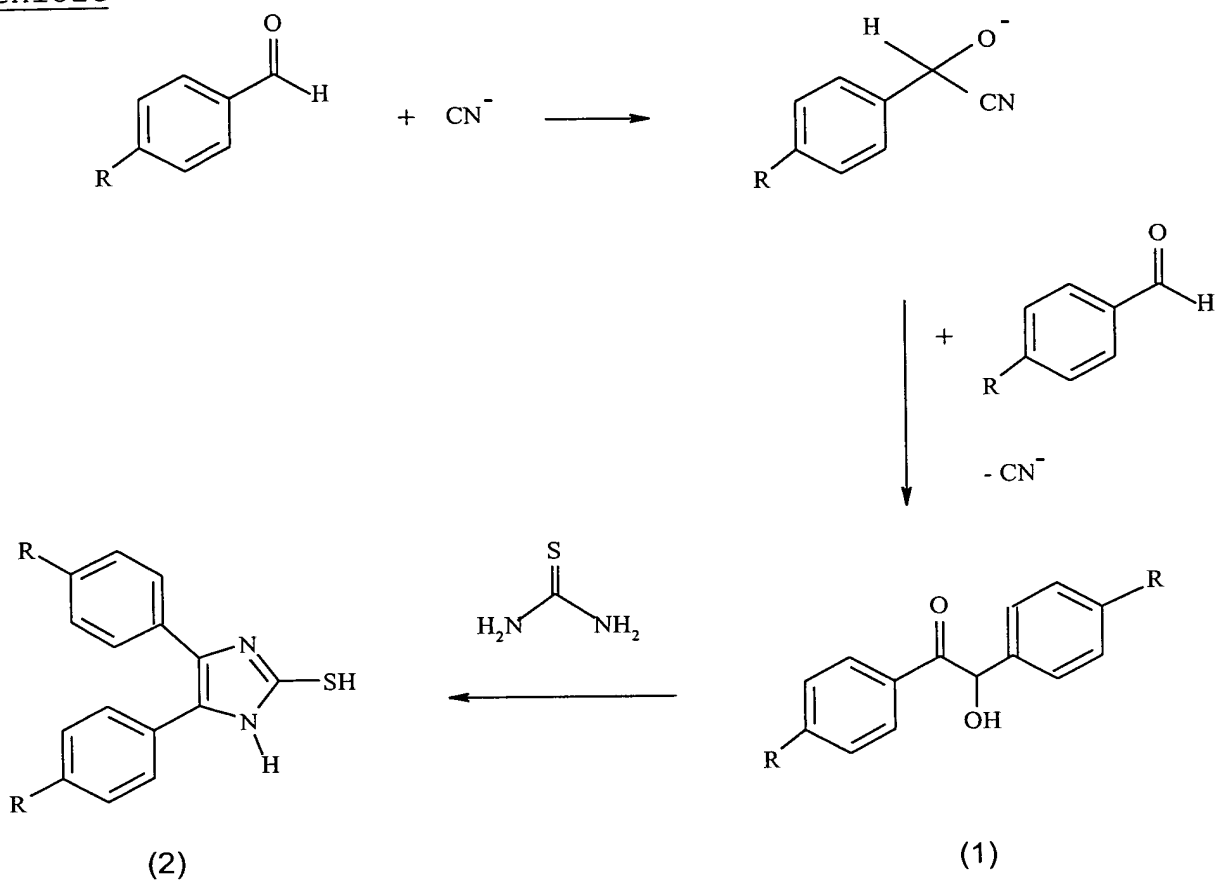
a) Symmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

15

Durch Umsetzen der entsprechenden Benzoine (Verbindungen 1), die durch Benzoinkondensation, z.B. gemäß Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 7/2a, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973, 653-671, erhältlich sind, mit Thioharnstoff werden nach dem Verfahren aus Schema I symmetrisch

20

substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole (Verbindungen 2) synthetisiert. Das Verfahren ist in Liebigs Ann. Chem. 1895, 284, 24-29 beschrieben.

Schema 1:Synthese symmetrisch substituierter 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thioleb) Unsymmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

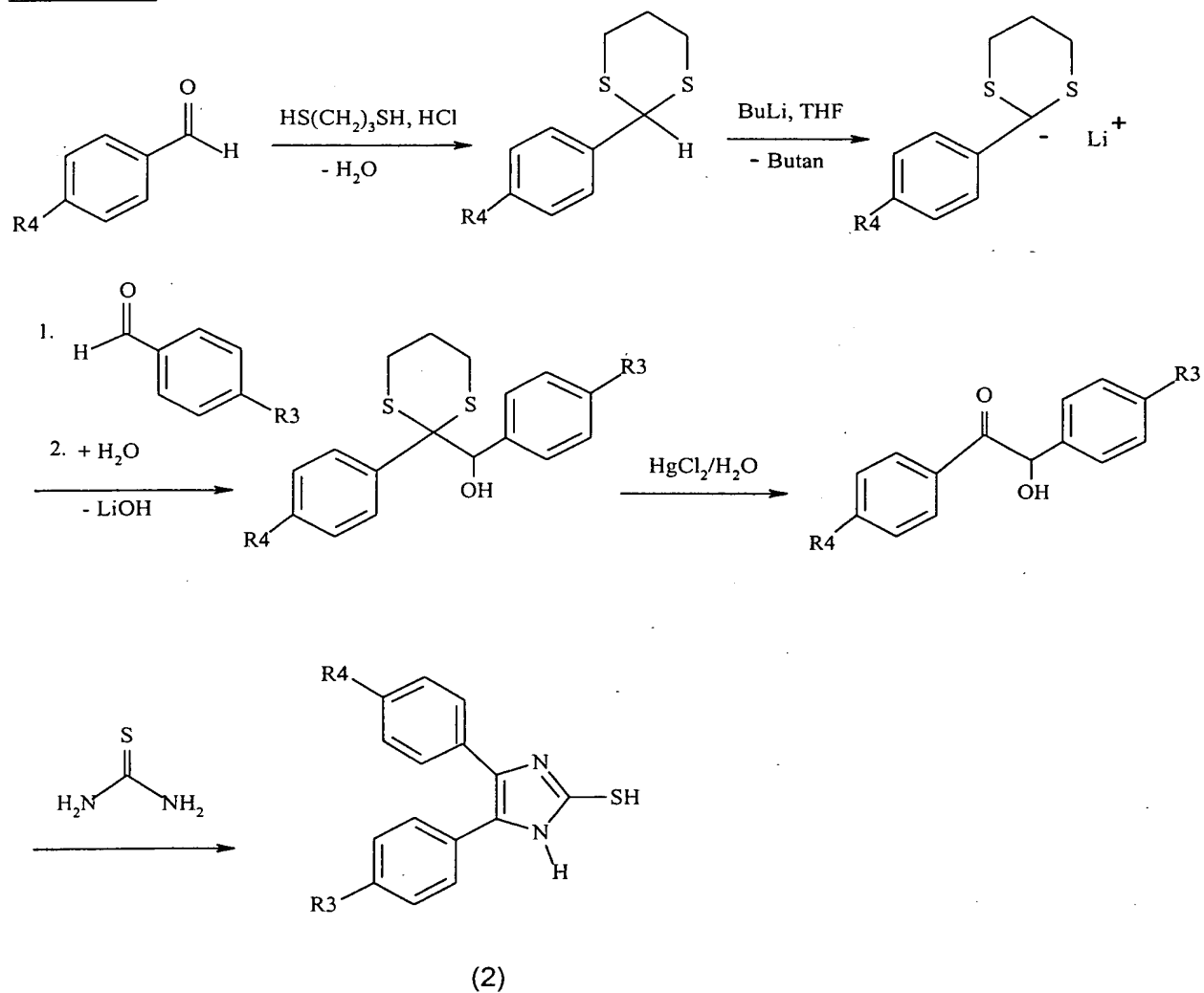
- 10 Unsymmetrisch substituierte 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole werden hingegen vorzugsweise nach dem Verfahren aus Schema II synthetisiert. Dabei wird ein Aldehyd in Gegenwart einer Säure mit 1,3-Propandithiol umgesetzt, wobei der elektrophile Kohlenstoff der Carbonylgruppe durch Umwandlung zum cyclischen
- 15 Dithioacetal umgepolt wird. Die Methylgruppe zwischen den beiden Schwefelatomen lässt sich mit einer starken Base wie n-Butyllithium deprotonieren, was die Addition an einen anderen Aldehyd ermöglicht, siehe J. Org. Chem. 1966, 31, 4303 - 4304. Die Thioacetalfunktion wird dann durch Zugabe eines
- 20 Quecksilbersalzes in die entsprechende Carbonylverbindung überführt, siehe Liebigs Ann. Chem. 1981, 10 - 19. Die so

erhaltenen Benzoinen werden dann nach der bereits beschriebenen Kondensation mit Thioharstoff umgesetzt, wobei die unsymmetrisch substituierten 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole der Formel 2 in Schema 2 entstehen.

5

Schema 2:

10 Synthese unsymmetrisch substituierter 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole



2. Einführung der gewünschten Substituenten

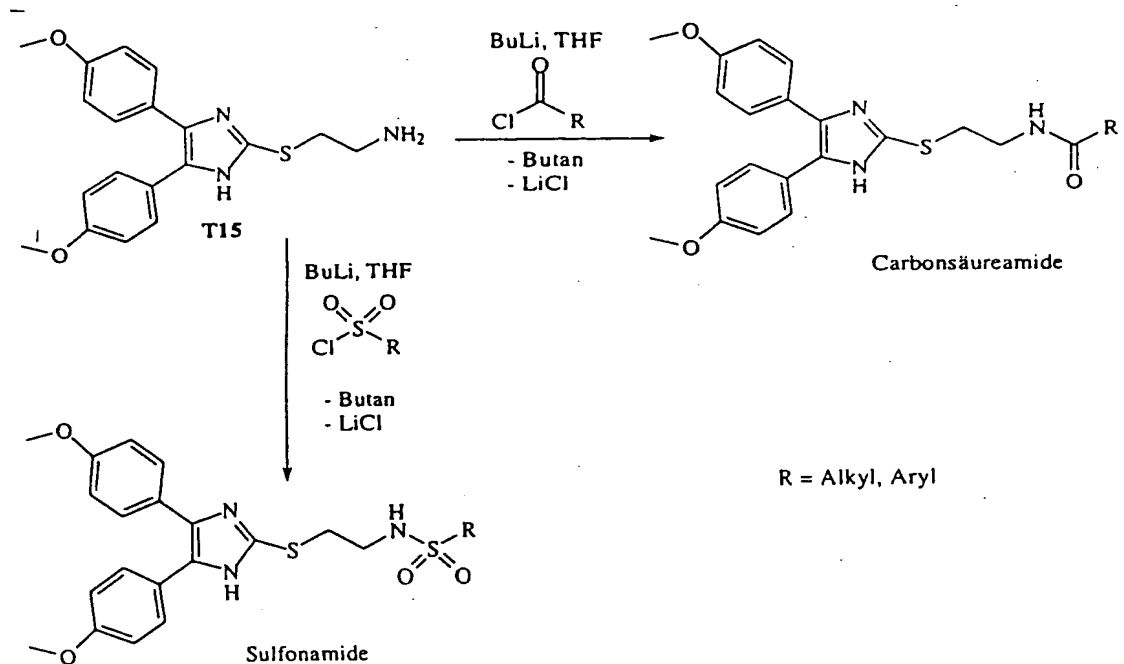
Die Substitutionen der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole können durch übliche Verfahren erfolgen. Dazu gehören Reaktionen zur Substitution des Schwefels in Position 2 des Imidazolrings durch nukleophile Substitution zur Einführung einer Gruppe mit einer Alkyl-, Amin-, Arylketon-, Essigsäureethylester-, Carbonyl- und substituierter Carbonylfunktion.

- 10 Die nukleophile Substitution der Thiole erfolgt durch Umsetzung mit der einzuführenden Seitenkette, die eine geeignete Abgangsgruppe aufweist, z.B. ein Halogenatom, insbesondere ein Brom- oder Iodat, die Methansulfonyl- oder Toluolsulfonylgruppe. Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in Gegenwart einer Base, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder es wird das Natrium- oder Kaliumsalz des Thiols eingesetzt, das durch Umsetzung des Thiols mit einer Base, wie einem Natrium- oder Kaliumalkoholat, erzeugt wird. Die Substitution wird im allgemeinen in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie 20 Methanol, Ethanol, Dimethylformamid etc, und bei einer Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt.

- 25 Die Einführung einer Seitenkette mit einer Carbonsäureamid- oder Sulfonamidgruppierung erfolgt zweckmäßigerweise gemäß dem nachfolgenden Schema 3:

Schema 3:

Synthese von Verbindungen der Formel I mit Carbonsäureamid- oder Sulfonamid-Seitenketten



Die Verbindung T15 wird durch nucleophile Substitution wie oben beschrieben hergestellt. Die Umsetzung von T15 erfolgt dann in einem polaren, aprotischen organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran (THF), Dioxan etc., bei einer Temperatur im Bereich von -60°C bis etwa Umgebungstemperatur.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I mit einer Harnstoffgruppe in der Seitenkette erfolgt in analoger Weise.

Die Oxidation des Schwefels in 2-Position des Imidazols zur entsprechenden Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung erfolgt nach üblichen Verfahren mit einem geeigneten Oxidationsmittel, z.B. m-Chlorperbenzoesäure, Wasserstoffperoxid, Benzoylperoxid etc.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente selektive Inhibitoren der Cyclooxygenase. Die Cyclooxygenase ist ein Enzym der Arachidonsäure-Kaskade, bei der aus der C₂₀-Carbonsäure Arachidonsäure Prostaglandine, beispielsweise die Prostaglandine G₂ und H₂, und Thromboxane gebildet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich durch ihre die Cyclooxygenase-hemmende Wirkung als antiphlogistische, antipyretische und analgetische Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer Störung des Immunsystems stehen. Sie eignen sich beispielsweise zur Hemmung vorzeitig einsetzender Wehen, zur Behandlung von Krebs, bspw. Kolonkarzinom, und Morbus Alzheimer. Weitere Verwendungsmöglichkeiten bieten sich bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, rheumatischer Arthritis, Gicht, septischem Schock, Osteoporosis, neuropathischem Schmerz, Alopezie, Psoriasis, akuter Pankreatitis, Abstoßungsreaktionen bei allogenen Transplantaten, allergisch bedingter Lungenentzündung, Arteriosklerose, Multipler Sklerose, Kachexie und Inflammatory-Bowel-Disease (IBD), adenomatöse Polyposis (Gardner-Syndrom), Colon-Carcinom, zur Inhibierung der Angiogenese im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen. Darüber hinaus sind die Verbindungen brauchbar zur topischen Behandlung von Entzündungen unterschiedlicher Genesis (Kontaktekzem, Erytheme, wie UV-Erythem).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden. Die Verbindungen können systemisch oder als topische Wirkstoffe verabreicht werden. Die Verbindungen können alleine verabreicht werden, im Allgemeinen werden sie jedoch in Form pharmazeutischer Mittel dosiert und verabreicht, d.h. als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Zur systemischen Wirkung können die Verbindungen oder Mittel oral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie in oralen Dosierungsformen gegeben.

Die Art des pharmazeutischen Mittels oder Trägers bzw. des Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten Verabreichungsform ab. Orale Mittel können bspw. als Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten wie Bindemittel (z.B. Sirup, Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglycol oder Siliciumdioxid), desintegrierende Mittel (z. B. Stärke) oder Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat). Flüssige Oralpräparate können in Form wässriger oder öligiger Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Elixiere oder Sprays und dergleichen sein. Sie können auch als Trockenpulver vorliegen, das zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger aufbereitet wird. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe, Verdünnungsmittel oder Emulgatoren enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an Säuger (Mensch oder Tier) in einer Dosis von etwa 0,5 bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen gegeben werden. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen als Inhibitoren der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) wurde anhand nachstehender Testsysteme untersucht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als pharmazeutische Zubereitungen zur topischen Verabreichung vorliegen, beispielsweise in Form von Emulsionen, Pasten, Salben, Gelen, Cremes, Lotionen, Puder oder Sprays. Diese pharmazeutischen Zubereitungen können neben dem oder den Wirkstoffen übliche Trägerstoffe enthalten. Zubereitungen in Form von Salben, Pasten, Cremes oder Gelen können z.B. tierische und/oder pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische davon enthalten. Puder und Sprays können neben den Wirkstoffen z.B. Milch-

zucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver enthalten. Emulsionen und Lotionen können übliche Lösungsmittel, Verdünner und Emulgatoren enthalten.

5 In-vitro-Testverfahren zur Bestimmung der COX-1-Hemmung

Die Hemmung des Cyclooxygenase-Weges erfolgt durch fluorimetrische Quantifizierung von Malondialdehyd (MDA). Dieser kondensiert im sauren Medium mit der doppelten molaren Menge Thiobarbitursäure zu einem roten Pigmentfarbstoff, der eine Fluoreszenz bei $\lambda_{\text{Excitation}}$: 533 nm, $\lambda_{\text{Emission}}$: 550 nm aufweist.

Eine aus Schweineblut gewonnene Thrombozytensuspension wird 10 min bei 37°C mit der Testsubstanz vorinkubiert. Die Konzentration der Suspension sollte 8×10^8 Zellen/ml betragen. Die Arachidonsäurekaskade wird anschließend durch Zugabe des Antibiotikums Calcium-Ionophor A23187 (5 mol/l) aktiviert. Nach weiteren 10 min bei 37°C wird die Reaktion mit einer Trichlor-essigsäurelösung gestoppt. Die Proben werden zentrifugiert und der Überstand mit Thiobarbitursäure 30 min bei 70°C inkubiert. Nach dem Abkühlen (30 min bei Raumtemperatur) werden die Proben fluorimetrisch bei 533/550 nm gemessen und daraus anhand einer Eichkurve die IC_{50} -Werte der Testverbindungen ermittelt.

25

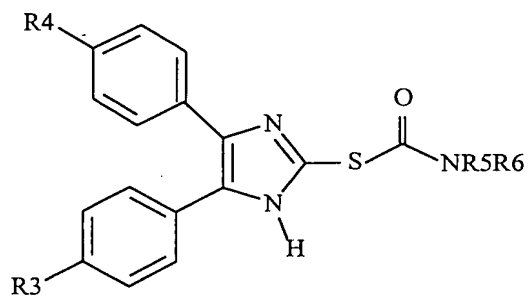
In-vitro-Testverfahren zur Bestimmung der COX-2-Hemmung

Das Verfahren erfolgt an LPS-stimulierten humanen Monocyten, die durch Ficoll-Extraktion gewonnen werden. Als Messgröße dient das gebildete PGE_2 , das mittels ELISA bestimmt wird.

Die Ergebnisse der *in-vitro*-Tests für die COX-1-Hemmung sind in nachstehenden Tabellen 1 bis 17 gezeigt.

Tabelle 1

Hemmaktivitäten der Carbaminsäurethioester der Formel:

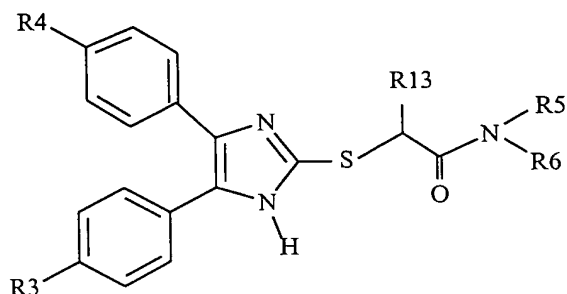


5

Beispiel	Verbindung	NR ⁵ R ⁶	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
42	T1	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	7,1 x 10 ⁻⁸	7,15
43	T2	N(C ₂ H ₅) ₂	OCH ₃	OCH ₃	4,8 x 10 ⁻⁹	8,32
44	T3	N(i-C ₃ H ₇) ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,2 x 10 ⁻⁸	7,92
45	T4	Morpholino	OCH ₃	OCH ₃	2,8 x 10 ⁻⁸	7,55
68	T103	N(CH ₃) ₂	Cl	H	7,3 x 10 ⁻⁶	5,14
69	T104	N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	H	4,2 x 10 ⁻⁶	5,38
72	T108	N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	OCH ₃	1,6 x 10 ⁻⁷	6,80

Tabelle 2

Hemmaktivitäten der Sulfanylacetamide der Formel:



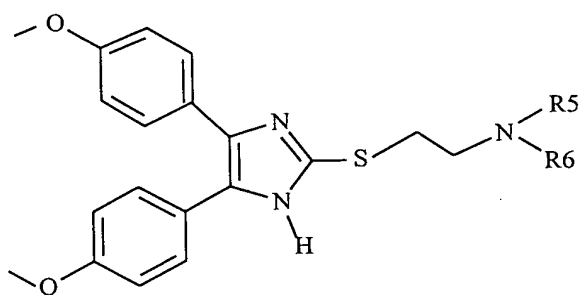
5

Beispiel	Verbindung	R ⁶	R ⁵	R ⁴	R ¹³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
23	T5	H	H	OCH ₃	H	4,5 x 10 ⁻⁷	6,35
24	T6	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
46	T7	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	COCH ₃	3,3 x 10 ⁻⁸	7,48
47	T9	C ₆ H ₅	H	OCH ₃	H	3,5 x 10 ⁻⁸	7,46
48	T10	4-Cl C ₆ H ₄	H	OCH ₃	H	2,1 x 10 ⁻⁷	6,68

Tabelle 3

10

Hemmaktivitäten der Amine der Formel:

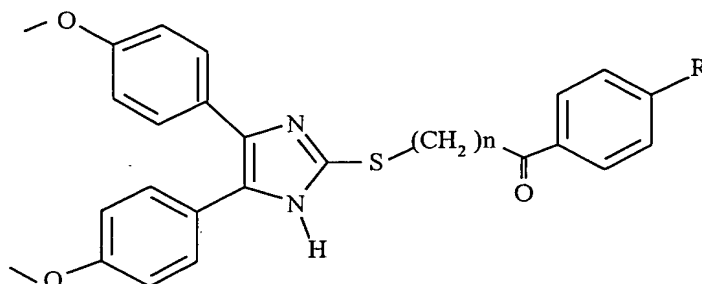


Beispiel	Verbindung	R ⁵	R ⁶	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
27	T14	CH ₃	CH ₃	3,2 x 10 ⁻⁶	5,49
28	T15	H	H	7,8 x 10 ⁻⁷	6,11

Tabelle 4

Hemmaktivitäten der Arylketone der Formel:

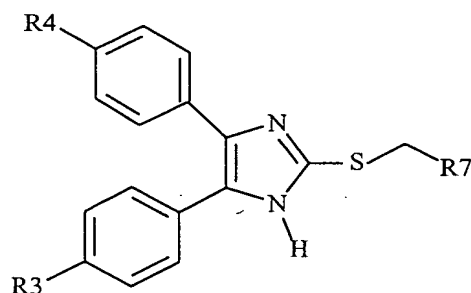
5



Beispiel	Verbindung	R	n	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
25	T11	H	1	9,5 x 10 ⁻⁹	8,02
26	T12	Cl	1	4,6 x 10 ⁻⁸	7,34
49	T13	H	2	2,1 x 10 ⁻⁸	7,68

Tabelle 5

10 Hemmaktivitäten der Heteroarylmethylsulfide der Formel:

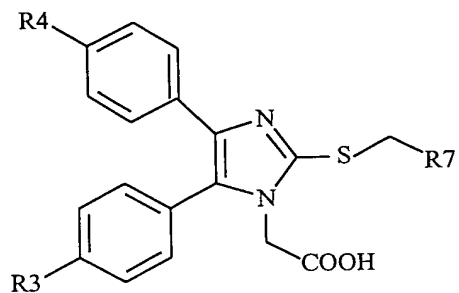


Beispiel	Verbindung	R ⁷	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
30	T69	2-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
31	T70	3-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	3,0 x 10 ⁻⁹	8,52
32	T71	4-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	3,0 x 10 ⁻⁹	8,52
33	T72	2-Chinolyl	OCH ₃	OCH ₃	9,0 x 10 ⁻⁸	7,05
34	T73	2-Benzimidazolyl	OCH ₃	OCH ₃	3,9 x 10 ⁻⁷	6,41
36	T83	2-Pyridyl	Cl	Cl	3,3 x 10 ⁻⁷	6,48
38	T91	2-Pyridyl	H	H	7,0 x 10 ⁻⁷	6,15

Tabelle 6

Hemmaktivitäten der N¹-Essigsäure-Derivate der Formel:

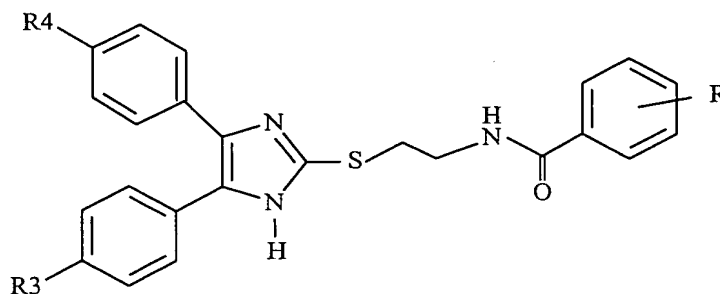
5



Beispiel	Verbindung	R ⁷	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
130	T77	4-Pyridyl	OCH ₃	OCH ₃	7,2 x 10 ⁻⁷	6,14
133	T109	2-Pyridyl	Cl	OCH ₃	4,9 x 10 ⁻⁷	6,31

Tabelle 7

Hemmaktivitäten der Arylamide der Formel:

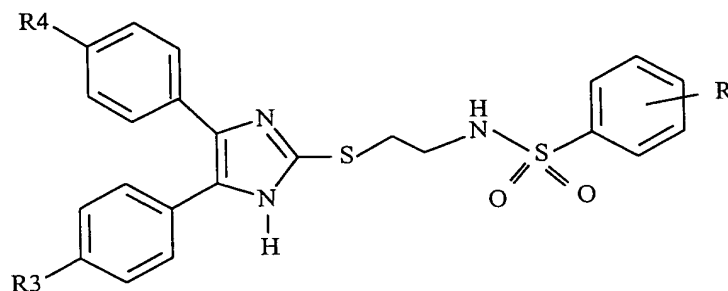


5

Beispiel	Verbindung	R	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
29	T28	H	OCH ₃	OCH ₃	5,4 x 10 ⁻⁷	6,27
86	T32	4-Cl	OCH ₃	OCH ₃	2,5 x 10 ⁻⁷	6,60
87	T33	3-Cl	OCH ₃	OCH ₃	9,3 x 10 ⁻⁷	6,03
88	T34	2-Cl	OCH ₃	OCH ₃	6,2 x 10 ⁻⁸	7,21
89	T35	2,4-diCl	OCH ₃	OCH ₃	1,5 x 10 ⁻⁷	6,82
90	T36	2,6-diCl	OCH ₃	OCH ₃	1,1 x 10 ⁻⁷	6,96
91	T37	3,5-diCl	OCH ₃	OCH ₃	5,2 x 10 ⁻⁷	6,28
92	T38	4-F	OCH ₃	OCH ₃	2,5 x 10 ⁻⁷	6,60
93	T39	4-CN	OCH ₃	OCH ₃	1,4 x 10 ⁻⁷	6,85
94	T40	4-NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	8,1 x 10 ⁻⁸	7,09
95	T41	2-NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,7 x 10 ⁻⁷	6,77
96	T42	4- CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,2 x 10 ⁻⁷	6,49
97	T43	3- CF ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
98	T44	3,5-diCF ₃	OCH ₃	OCH ₃	5,2 x 10 ⁻⁷	6,28
99	T45	4- OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
100	T46	3,4,5-triOCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	6,4 x 10 ⁻⁷	6,22
101	T47	4- CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,4 x 10 ⁻⁷	6,85
102	T48	4-tertC ₄ H ₉	OCH ₃	OCH ₃	8,2 x 10 ⁻⁸	7,09
56	T85	H	Cl	Cl	4,5 x 10 ⁻⁷	6,35
61	T94	H	H	H	2,1 x 10 ⁻⁶	5,68
64	T98	H	F	F	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
70	T106	H	Cl	H	9,0 x 10 ⁻⁷	6,05
73	T110	H	Cl	OCH ₃	3,3 x 10 ⁻⁶	5,48

Tabelle 8

Hemmaktivitäten der Arylsulfonamide der Formel:

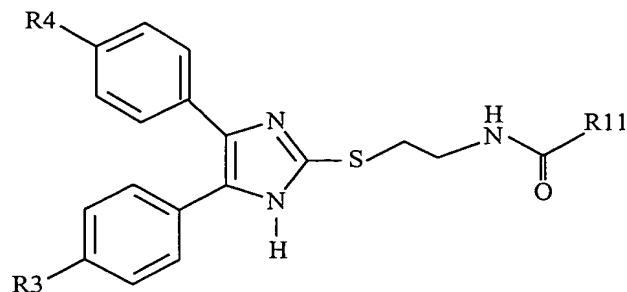


5

Beispiel	Verbindung	R	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
76	T17	H	OCH ₃	OCH ₃	5,0 x 10 ⁻⁸	7,30
50/77	T18	4-Cl	OCH ₃	OCH ₃	2,8 x 10 ⁻⁷	6,55
78	T20	4-F	OCH ₃	OCH ₃	6,0 x 10 ⁻⁸	7,22
79	T21	2-NO ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,1 x 10 ⁻⁷	6,96
80	T22	3,5-diCF ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,1 x 10 ⁻⁷	6,39
82	T24	4-CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,8 x 10 ⁻⁸	7,32
83	T25	2,4,6-triCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,2 x 10 ⁻⁷	6,49
84	T26	4-tertC ₄ H ₉	OCH ₃	OCH ₃	4,9 x 10 ⁻⁷	6,31
85	T27	4-NHCOCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,8 x 10 ⁻⁸	7,74
74	T111	4-Cl	Cl	OCH ₃	1,3 x 10 ⁻⁷	6,89

Tabelle 9

Hemmaktivitäten der Alkylamide der Formel:

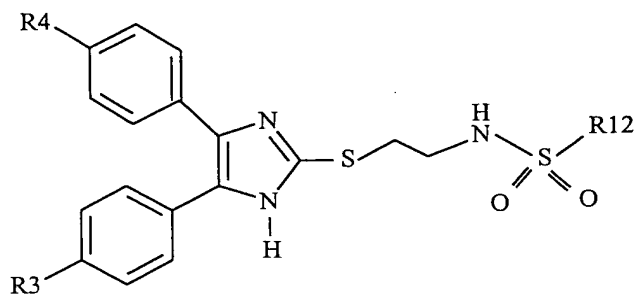


5

Beispiel	Verbindung	R ¹¹	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
52	T49	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
103	T50	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,7 x 10 ⁻⁸	7,33
104	T51	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	8,8 x 10 ⁻⁹	8,06
105	T52	C(CH ₃) ₃	OCH ₃	OCH ₃	4,2 x 10 ⁻⁷	6,38
112	T59	CH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	5,4 x 10 ⁻⁸	7,27
113	T60	(CH ₂) ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	1,5 x 10 ⁻⁷	8,82
114	T61	CH=CHPh	OCH ₃	OCH ₃	1,8 x 10 ⁻⁷	6,74
115	T62	CH(Ph) ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,3 x 10 ⁻⁷	6,89
55	T84	CH ₃	Cl	Cl	1,1 x 10 ⁻⁶	5,96

Tabelle 10

Hemmaktivitäten der Alkylsulfonamide der Formel:



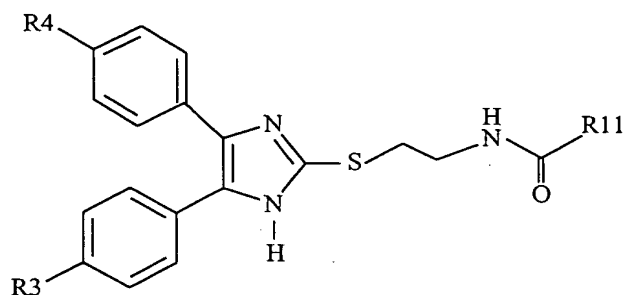
5

Beispiel	Verbindung	R ¹²	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
116	T63	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	7,6 x 10 ⁻⁸	7,12
117	T64	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,9 x 10 ⁻⁸	7,41
118	T65	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
119	T66	CH ₂ Ph	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00

Tabelle 11

Hemmaktivitäten der Heteroaryl- und Naphthylamide der Formel:

5

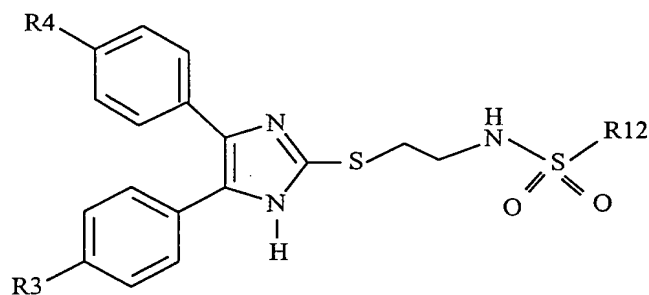


Beispiel	Verbindung	R ¹¹	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
106	T53	2-Furyl	OCH ₃	OCH ₃	3,5 x 10 ⁻⁷	6,46
107	T54	2-Thienyl	OCH ₃	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
108	T55	1-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	5,6 x 10 ⁻⁷	6,25
109	T56	2-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	4,0 x 10 ⁻⁸	7,40

10

Tabelle 12

Hemmaktivitäten der Naphthylsulfonamide der Formel:

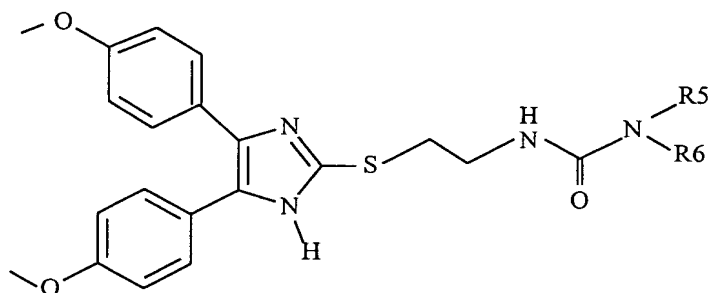


15

Beispiel	Verbindung	R ¹²	R ⁴	R ³	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
120	T67	1-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	3,8 x 10 ⁻⁷	6,42
121	T68	2-Naphthyl	OCH ₃	OCH ₃	1,3 x 10 ⁻⁷	6,89

Tabelle 13

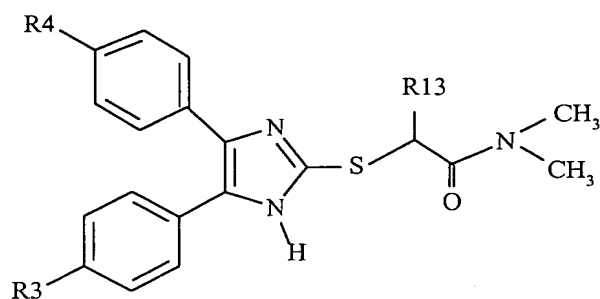
5 Hemmaktivitäten der Harnstoff-Derivate der Formel:



Beispiel	Verbindung	R ⁵ , R ⁶	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
110	T57	CH ₃	7,8 x 10 ⁻⁸	7,11
111	T58	C ₂ H ₅	5,0 x 10 ⁻⁸	7,30

Tabelle 14

Hemmaktivitäten der Sulfone und deren Sulfid-Analoga der Formel:



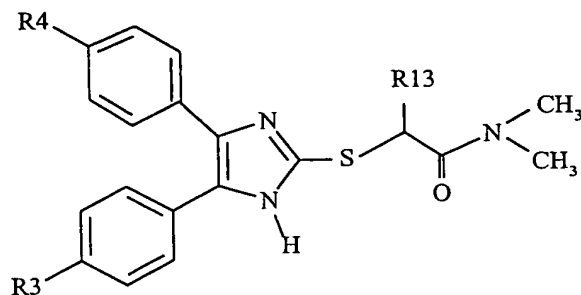
5

Beispiel	Verbindung	R ⁷	n	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
	T69	2-Pyridyl	0	1,0 x 10 ⁻⁷	7,00
134	T74	2-Pyridyl	2	8,1 x 10 ⁻⁸	7,09
30	T79	COOC ₂ H ₅	0	1,2 x 10 ⁻⁸	7,92
135	T80	COOC ₂ H ₅	2	7,5 x 10 ⁻⁹	8,12

Tabelle 15

Hemmaktivitäten der N,N-Acetamide der Formel:

5

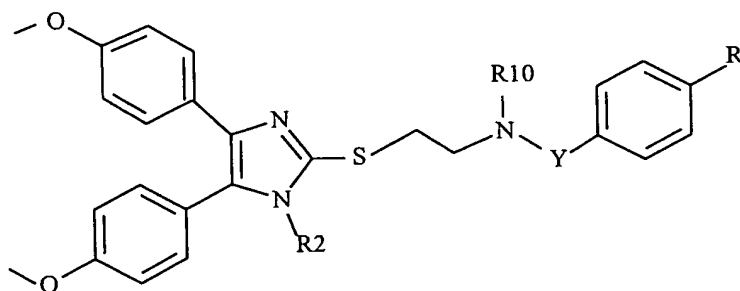


Beispiel	Verbindung	R ¹³	R ³ , R ⁴	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
24	T6	H	OCH ₃	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
135	T8	CH ₃	OCH ₃	4,2 x 10 ⁻⁷	6,38
37	T87	H	Cl	1,5 x 10 ⁻⁶	5,82
139	T88	CH ₃	Cl	5,2 x 10 ⁻⁶	5,28

Tabelle 16

10

Hemmaktivitäten der Dimethyl-Verbindungen der Formel:

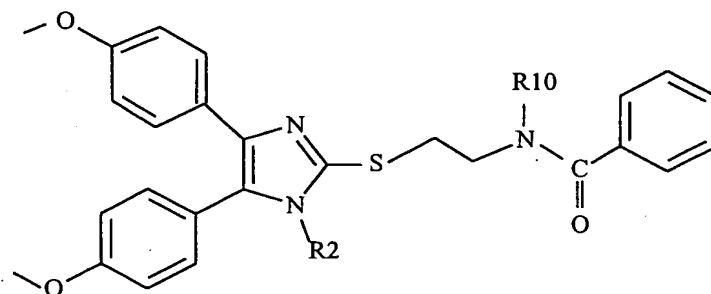


Beispiel	Verbindung	R ² , R ¹⁰	R	Y	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
138	T31	CH ₃	H	C=O	8,4 x 10 ⁻⁸	7,08
137	T19	CH ₃	Cl	SO ₂	6,9 x 10 ⁻⁸	7,16

15

Tabelle 17

Hemmaktivitäten der Methyl-Derivate der Formel:



5

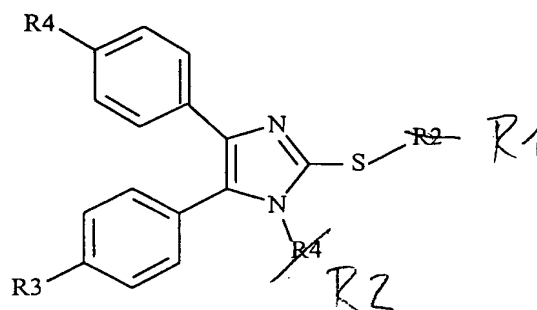
Beispiel	Verbindung	R ¹⁰	R ²	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
140	T29	CH ₃	H	2,1 x 10 ⁻⁸	7,68
51	T30	H	CH ₃	4,2 x 10 ⁻⁸	7,38

- 10 Erfindungsgemäß besonders geeignete Verbindungen sind die Verbindungen T2, T11, T51, T70, T71 und T80 mit IC₅₀-Werten im molaren Bereich von 10⁻⁹. Diese Verbindungen zeigen eine besonders hohe Wirksamkeit zur Hemmung der Cyclooxygenase-1.

Die Ergebnisse der *in-vitro*-Tests für die COX-2-Hemmung sind in nachstehender Tabelle 18 gezeigt.

Tabelle 18

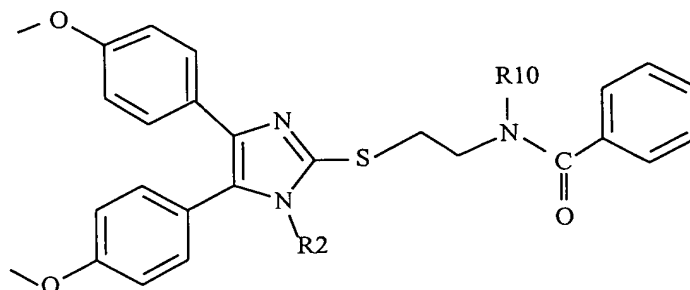
- 20 COX-2-Hemmung durch Verbindungen der Formel:



X

Tabelle 17

Hemmaktivitäten der Methyl-Derivate der Formel:



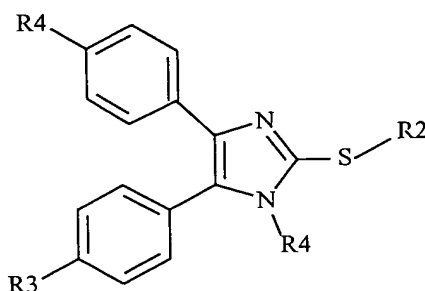
5

Beispiel	Verbindung	R ¹⁰	R ²	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
140	T29	CH ₃	H	2,1 x 10 ⁻⁸	7,68
51	T30	H	CH ₃	4,2 x 10 ⁻⁸	7,38

- 10 Erfindungsgemäß besonders geeignete Verbindungen sind die Verbindungen T2, T11, T51, T70, T71 und T80 mit IC₅₀-Werten im molaren Bereich von 10⁻⁹. Diese Verbindungen zeigen eine besonders hohe Wirksamkeit zur Hemmung der Cyclooxygenase-1.
- 15 Die Ergebnisse der *in-vitro*-Tests für die COX-2-Hemmung sind in nachstehender Tabelle 18 gezeigt.

Tabelle 18

- 20 COX-2-Hemmung durch Verbindungen der Formel:



Bei- spiel	Nr.	R ⁴	R ³	R	R ²	MDA IC ₅₀ [M]	MDA pIC ₅₀ [M]
43	T2	OCH ₃	OCH ₃	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	2,4 x 10 ⁻⁶	5,62
24	T6	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	2,3 x 10 ⁻⁶	5,64
46	T7	OCH ₃	OCH ₃	CH(COCH ₃)CON(CH ₃) ₂	H	5,0 x 10 ⁻⁷	6,30
25	T11	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ COPh	H	2,6 x 10 ⁻⁷	6,59
50/77	T18	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-4Cl	H	3,0 x 10 ⁻⁶	5,52
80	T22	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-3,5-diCF ₃	H	1,5 x 10 ⁻⁶	5,82
85	T27	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-4NHCOCH ₃	H	1,2 x 10 ⁻⁶	5,92
140	T29	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COPh	H	1,0 x 10 ⁻⁸	8,00
138	T31	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)COPh	CH ₃	9,1 x 10 ⁻⁷	6,04
52	T49	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	H	2,7 x 10 ⁻⁶	5,57
110	T57	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCON(CH ₃) ₂	H	2,1 x 10 ⁻⁷	6,68
30	T69	OCH ₃	OCH ₃	2-Pyridylmethyl	H	2,4 x 10 ⁻⁷	6,62
55	T84	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	H	2,7 x 10 ⁻⁶	5,57
72	T108	Cl	OCH ₃	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
133	T109	Cl	OCH ₃	2-Pyridylmethyl	CH ₂ COOH	1,0 x 10 ⁻⁶	6,00
74	T111	Cl	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ Ph-4Cl	H	8,0 x 10 ⁻⁷	6,10

5

Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäße Verbindung T29 beide Isoenzyme, COX-1 und COX-2, mit etwa gleich hoher Potenz hemmt. Eine mittelstarke Hemmung für beide Enzyme wurde bei der Verbindung T 109 beobachtet.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Verfahren zu ihrer Herstellung werden nun an nachstehenden Beispielen näher beschrieben, welche die Erfindung in keiner Weise beschränken.

15 Beispiele

In den Beispielen werden zunächst die Synthesen der mit Z benannten Zwischenverbindungen Z1 bis Z22 beschrieben aus denen die nachfolgenden erfindungsgemäßen Verbindungen T1 bis T111 gewonnen wurden.

20

a) Synthese symmetrischer Benzoine

Beispiel 1: Synthese von 1,2-Bis(4-chlorphenyl)-2-hydroxyethanon(4,4'-dichlorbenzoin) (Z1)

5

42,2 g 4-Chlorbenzaldehyd und 5 g KCN wurden in 300 ml einer 1:1 Mischung von Ethanol und Wasser 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol abgezogen, der Rückstand im Eisbad gekühlt und die überstehende wässrige Phase abdekantiert. Das Produkt wurde aus Ethanol/Petrolether umkristallisiert und getrocknet. Es wurden 22 g der im Titel genannten Verbindung Z1 gewonnen.

10

15

Beispiel 2: Synthese von 1,2-Bis(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethanon(4,4'-dichlorbenzoin) (Z2)

50 g 4-Fluorbenzaldehyd wurden nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 1 umgesetzt. Es wurden 29 g gewonnen.

20

Beispiel 3: Synthese von 1,2-Bis[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-hydroxyethanon(4,4'-trifluormethylbenzoin) (Z3)

50 g 4-Fluorbenzaldehyd wurden nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 1 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 28 g.

25

b) Synthese unsymmetrischer Benzoine

Beispiel 4: Synthese von 2-Phenyl-1,3-dithian (Z4)

26,5 g (0,25 mol) Benzaldehyd und 27,1 g (0,25 mol) Propandithiol wurden in Chloroform gelöst und im Eisbad gekühlt. Dann wurde HCl-Gas etwa 5 min bis zur Sättigung eingeleitet und die Lösung bei RT (Raumtemperatur) stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit 100 ml Wasser, dreimal mit 100 ml 10%-iger KOH-Lösung und nochmals zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 34,9 g.

30

35

Beispiel 5: Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-1,3-dithian (Z5)

34 g (0,24 mol) 4-Chlorbenzaldehyd wurden mit der gleichen molaren Menge Propandithiol nach dem Verfahren wie in Beispiel 5 4 beschrieben umgesetzt. Die Ausbeute betrug 48,64 g.

Beispiel 6: Synthese von 2-Chlorphenyl-(2-phenyl-1,3-dithian-2-yl)methanol (Z6)

10 33,0 g (0,169 mol) der Verbindung Z4 aus Beispiel 4 wurden in trockenem THF gelöst und auf -60°C abgekühlt. Dann wurden unter Stickstoff 112 ml (0,178 mol) n-Butyllithium (BuLi) zugegeben und das Reaktionsgemisch 15-30 min in der Kälte gerührt. Es wurden 24,0 g (0,169 mol) 4-Chlorbenzaldehyd
15 zugegeben und 1 Stunde bei RT gerührt. Das THF (Tetrahydrofuran) wurde dann abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde je zweimal mit Wasser, 7%-iger KOH und nochmals mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im
20 Rotationsverdampfer eingedampft. Die Ausbeute betrug 48,5 g.

Beispiel 7: Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-1,3-dithian-2-yl-4-methoxyphenylmethanol (Z7)

25 47 g (0,204 mol) der Verbindung Z 5 aus Beispiel 5 und die gleiche molare Menge 4-Methoxybenzaldehyd wurden zusammen mit 112 ml (0,178 mol) BuLi wie in Beispiel 6 umgesetzt. Die Ausbeute der im Titel benannten Verbindung betrug 64,2 g.

Beispiel 8: Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-1-phenylethan-1-on (Z8)

46,6 g (0,138 mol) der Verbindung Z6 wurde mit 80,0 g (0,295 mol) HgCl₂ und 40,0 g (0,185 mol) HgO in 600 ml 90%-igem Methanol 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Feststoffe wurden
35 abfiltriert und mit CH₂Cl₂ sowie Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser, 5%-iger

NH₄Cl-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, im Rotationsverdampfer eingedampft und aus Petrol-ether umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 24,8 g.

5 Beispiel 9: Synthese von 2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxy-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (Z9)

64,2 g (0,175 mol) der Verbindung Z7 wurden wie in Beispiel 8 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 35,89 g.

10

c) Synthese der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole

Beispiel 10: Synthese von 4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-thiol (Z10)

15

21,2 g (0,10 mol) Benzoin wurden mit 10,8 g (0,15 mol) Thioharnstoff unter Erwärmung in DMF (Dimethylformamid) gelöst und 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das DMF abgezogen und der Rückstand mit Ethanol versetzt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit kaltem Ethanol nachgewaschen, getrocknet und ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Die Ausbeute betrug 18,4 g.

20

Beispiel 11: Synthese von 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z11)

25

27,23 g (0,1 mol) p-Anisoin und 10,8 g (0,15 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 20 g.

30

Beispiel 12: Synthese von 4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z12)

35

22 g (78,5 mol) der Verbindung Z1 aus Beispiel 1 und 12 g (157 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 15,7 g.

Beispiel 13: Synthese von 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z13)

5 29 g (0,12 mol) der Verbindung Z2 aus Beispiel 2 und 18 g (0,24 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 17,9 g.

10 Beispiel 14: Synthese von 4,5-Bis[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-imidazol-2-thiol (Z14)

28 g (0,08 mol) der Verbindung Z3 aus Beispiel 3 und 12 g (0,16 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 7,4 g.

15

Beispiel 15: Synthese von 4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-thiol (Z15)

20 13,6 g (50 mmol) p-Anisoin und 6,8 g (75 mmol) N-Methylthioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 7,4 g.

Beispiel 16: Synthese von 4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-thiol (Z16)

25

24,8 g (0,10 mol) der Verbindung Z8 aus Beispiel 8 und 10,8 g (0,15 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 11,3 g.

30 Beispiel 17: Synthese von 4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-thiol (Z17)

35 35,9 g (0,13 mol) der Verbindung Z9 aus Beispiel 9 und 15,2 g (0,20 mol) Thioharnstoff wurden wie in Beispiel 10 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 17 g.

d) Synthese von N¹-(4-Chlorphenyl)-2-chloracetamid

Beispiel 18: Synthese von N¹-(4-Chlorphenyl)-2-chloracetamid (Z18)

3,4 g (30 mol) 2-Chloressigsäurechlorid wurden in wasserfreiem Dioxan gelöst und eine Lösung mit 3,8 g (30 mol) 4-Chloranilin zugetropft. Nach einer Stunde wurde der Ansatz in Eiswasser gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert, der Überstand abgesaugt und der Rückstand mit Wasser neutral gewaschen. Das Reaktionsprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 3,2 g.

e) Synthese von N¹-(2-Halogenethyl)-4-chlorbenzolsulfonamiden

Beispiel 19: Synthese von N¹-(2-Chlorethyl)-4-chlorbenzolsulfonamid (Z19)

11,6 g (100 mmol) 2-Chlorethylamin-HCl wurden in Dichlormethan suspendiert. Es wurden 13,8 g (175 mmol) Pyridin zugegeben, 10 min gerührt und dann 15,8 g (75 mmol) 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid, gelöst in Dichlormethan, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 8-10 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend mit Wasser versetzt und mit HCl auf einen pH-Wert von 1-2 eingestellt. Die organische Phase wurde dreimal mit 3%iger HCl gewaschen und die wässrige Phase 3-4-mal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, im eingedampft und aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 11 g.

Beispiel 20: Synthese von N¹-(2-Bromethyl)-4-chlorbenzolsulfonamid (Z20)

15,4 g (75 mmol) 2-Bromethylamin-HBr, 11,8 g (150 mmol) Pyridin und 10,6 g (50 mmol) 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid wurden wie in Beispiel 19 umgesetzt. Die Ausbeute betrug 6,5 g.

35

f) Verbindungen, die durch nukleophile Substitution der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole in 2-Position mit Hilfe einer Natriummethanolat-Lösung gewonnen wurden

Beispiel 21: Synthese von 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]propanamin (Z21)

Zu einer Vorlage von 1,0 g (42 mmol) Na⁰ wurde trockenes
 5 Methanol langsam zugetropft, so dass die Lösung mäßig siedete.
 5,0 g (16 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 wurden
 zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 min bei RT gerührt. Dann
 wurden 3,5 g (16 mmol) 3-Brompropylamin-HBr, gelöst in
 Methanol, zugesetzt und das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss
 10 erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt aufgearbeitet,
 indem das Methanol abgezogen, der Rückstand mit Dichlormethan
 versetzt und mit 1 N NaOH und Wasser gewaschen wurde. Die
 organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.
 Die Ausbeute betrug 3,5 g.

15

Beispiel 22: Synthese von 2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (Z22)

387 mg (16,8 mmol) Na⁰, 2,5 g (7,89 mmol) der Verbindung Z17
 20 aus Beispiel 17 und 1,3 g (7,89 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl
 wurden wie in Beispiel 21 umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte
 mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethyl-
 acetat eluiert wurde. Die Ausbeute betrug 1,77 g.

25 Beispiel 23: Synthese von 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]acetamid (T5)

230 mg (10 mmol) Na⁰, 2,5 g (8 mmol) der Verbindung Z11 aus
 Beispiel 11 und 748 g (8 mmol) 2-Chloracetamid wurden wie in
 30 Beispiel 21 umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels
 Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat
 eluiert wurde. Es wurden 0,8 g der im Titel benannten
 Verbindung gewonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1670, 1610, 1500, 1440, 1240

35

In analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben wurden nach-
 stehende Verbindungen aus den genannten Ausgangsstoffen her-
 gestellt:

Beispiel 24: N¹N¹-Dimethyl-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]acetamid (T6)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,6 mmol) Z11; 1,2 g (9,6 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid; 230 mg (10 mmol) Na⁰

Ausbeute: 1,8 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2820, 1620, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 25: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-1-phenylethan-1-on (T11)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8 mmol) Z11; 748 mg (8 mmol) ω-Brom-acetophenon; 230 mg (10 mmol) Na⁰

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 0,9 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1680, 1610, 1590, 1500, 1445, 1245, 830, 750, 690

Beispiel 26: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-1-(4-chlorphenyl)ethan-1-on (T12)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,6 mmol) Z11; 2,2 g (9,6 mmol) ω-Brom-4-chloracetophenon; 0,3 g (13 mmol) Na⁰

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 2,3 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1680, 1610, 1585, 1500, 1460, 1245, 835

Beispiel 27: N,N-Dimethyl-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethanamin (T14)

Ausgangsstoffe: 5,0 g (16 mmol) Z11; 2,3 g (16 mmol) N,N-Dimethyl-2-chlorethanamin-HCl; 0,8 g (35 mmol) Na⁰;

Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt und verworfen.

Das Filtrat wurde eingedampft und über eine Kieselgelsäule ge-

reinigt, wobei als Elutionsmittel NH₃/Methanol/Aceton/Toluol verwendet wurde;

Ausbeute: 1,8 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2820, 1610, 1570, 1500, 1465, 1240, 830

Beispiel 28: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethanamin (T15)

Ausgangsstoffe: 10,0 g (32 mmol) Z11; 7,71 g (32 mmol) 2-Chlorethylamin-HCl; 1,91 g (83 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand mit 10%-iger HCl versetzt und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10%-iger KOH alkalisch gestellt und mehrmals mit Diethylether und Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Produkt wurde aus Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 5,9 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1570, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 29: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)benzamid (T28)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,6 mmol) Z11; 1,8 g (9,6 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 230 mg (10 mmol) Na⁰

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 5:1

Ausbeute: 0,44 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1635, 1610, 1500, 1460, 1240, 830, 710, 690

Beispiel 30: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T69)

Ausgangsstoffe: 2,9 g (9,1 mmol) Z11; 1,5 g (9,1 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde.

Ausbeute: 2,2 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1590, 1500, 1440, 1250, 840, 800, 750

Beispiel 31: 3-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T70)

Ausgangsstoffe: 2,9 g (9,1 mmol) Z11; 1,5 g (9,1 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde.

Ausbeute: 1,95 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1575, 1500, 1460, 1250, 830, 800, 710

Beispiel 32: 4-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T71)

Ausgangsstoffe: 2,9 g (9,1 mmol) Z11; 1,5 g (9,1 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde.

Ausbeute: 2,06 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 160, 1555, 1490, 1440, 1210, 840, 760, 670

Beispiel 33: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]chinolin (T72)

Ausgangsstoffe: 1,5 g (4,8 mmol) Z11; 1,0 g (4,8 mmol) 2-Chlormethylchinolin-HCl; 176 mg (12 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: das Methanol wurde abgezogen, der Rückstand mit Wasser gewaschen und das Produkt aus Ethylacetat auskristallisiert.

Ausbeute: 1 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1590, 1500, 1440, 1240, 830, 800, 775

Beispiel 34: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]-1H-indol (T73)

Ausgangsstoffe: 1,5 g (4,8 mmol) Z11; 0,8 g (4,8 mmol) 2-Chlormethylindol-HCl; 176 mg (12 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen und verworfen. Das Filtrat wurde eingedampft, mit Wasser versetzt und mit CH₂Cl₂ sowie Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus CH₂Cl₂ auskristallisiert.

Ausbeute: 166 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1615, 1525, 1505, 1250, 840

Beispiel 35: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]essigsäureethylester (T79)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,1 mmol) Z11; 1,4 g (8,1 mmol) Bromessigsäureethylester; 230 mg (10 mmol) Na⁰

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 2,2 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2950, 1740, 1610, 1570, 1500, 1460, 1250, 830

Beispiel 36: 2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T83)

Ausgangsstoffe: 3,0 g (9,3 mmol) Z12; 11,5 g (9,3 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 460 mg (20 mmol) Na⁰

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 1,8 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1590, 1500, 1435, 820, 775, 745

Beispiel 37: N¹N¹-Dimethyl-2-[4,5-bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]acetamid (T87)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,8 mmol) Z12; 1,0 g (7,8 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid; 230 mg (10 mmol) Na⁰

Aufarbeitung: Umkristallisierung aus Methanol

Ausbeute: 1,7 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1630, 1500, 1480, 825

Beispiel 38: 2-[4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]-pyridin (T91)

5

Ausgangsstoffe: 3,0 g (12 mmol) Z10; 2,0 g (12 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 598 mg (26 mmol) Na^0

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 2,4 g

10 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3060, 2940, 1600, 1590, 1490, 1435, 765, 700, 750, 670

Beispiel 39: 2-[4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T97)

15

Ausgangsstoffe: 5,0 g (17,3 mmol) Z13; 2,8 g (17,3 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 830 mg (36 mmol) Na^0

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 4,1 g

20 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1580, 1495, 1430, 830, 780, 740

Beispiel 40: 2-[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T100)

25 Ausgangsstoffe: 2,9 g (7,7 mmol) Z14; 1,5 g (7,7 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 414 mg (18 mmol) Na^0

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 1,82 g

30 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3060, 2940, 1620, 1590, 1510, 1440, 1240, 850, 750, 690

Beispiel 41: 2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylmethyl]pyridin (T105)

35 Ausgangsstoffe: 2,0 g (6,97 mmol) Z16; 1,2 g (6,97 mmol) 2-Chlormethylpyridin-HCl; 350 mg (15,2 mmol) Na^0

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 734 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1590, 1500, 1430, 830, 770, 700, 740

g) Verbindungen, die durch nukleophile Substitution der 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-thiole in 2-Position mit Hilfe von n-Butyllithium gewonnen wurden

5

Beispiel 42: [4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T1)

1,0 g (3,2 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 wurden in absolutem THF suspendiert, auf -50°C abgekühlt und 2,5 ml (4 mmol) BuLi unter Stickstoff zugespritzt. Es wurde 5 min in der Kälte gerührt und dann wurden 0,4 g (3,2 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid, die in THF gelöst waren, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurden 740 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1660, 1615, 1525, 1505, 1460, 1250, 840

Beispiel 43: [4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T2)

Die Synthese erfolgte wie in Beispiel 42 beschrieben, außer dass im nach Zugabe des BuLi N,N-Diethylcarbamoylchlorid zugegeben wurde. Es wurden 841 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2970, 1650, 1610, 1570, 1500, 1455, 1240, 830

In analoger Weise wie in Beispiel 42 beschrieben wurden nachstehende Verbindungen aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

Beispiel 44: [4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diisopropylcarbaminsäurethioester (T3)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8 mmol) Z11; 1,3 g (8 mmol) Diisopropylcarbamoylchlorid; 6,5 ml (10 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10

Ausbeute: 840 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2830, 1665, 1610, 1500, 1460, 1420, 1245, 830

5 Beispiel 45: [4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-morpholin-4-carbaminsäurethioester (T4)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,1 mmol) Z11; 1,2 g (8,1 mmol)

Morpholin-4-carbamoylchlorid; 6,1 ml (9,8 mmol) BuLi

10 Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 2,1 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 2815, 1650, 1605, 1570, 1500, 1450, 1240, 1210, 830

15 Beispiel 46: N¹,N¹-Dimethyl-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-3-oxobutanamid (T7)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,2 mmol) Z11; 10,5 g (3,2 mmol) 2-Chlor-N,N-dimethylacetoacetamid; 3 ml (4,8 mmol) BuLi

20

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 281 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 2820, 1750, 1715, 1635, 1610, 1570, 1500, 1460, 1245, 830

25

(Beispiel 47: N¹-Phenyl-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]acetamid (T9)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,2 mmol) Z11; 0,6 g (3,2 mmol) N-

30 Chloracetylanilin; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 687 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1670, 1610, 1560, 1500, 1440, 1245, 830, 750, 690

35

Beispiel 48: N¹-(4-Chlorphenyl)-2-[4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]acetamid (T10)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,2 mmol) Z11; 0,7 g (3,2 mmol) Z18;
2,1 ml (3,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 430 mg

5 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1660, 1600, 1500, 1450, 1250, 830

Beispiel 49: 3-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]-1-phenylpropan-1-on (T13)

10 Ausgangsstoffe: 660 mg (1,9 mmol) Z11; 324 mg (1,9 mmol) β -Chlorpropioiphenon; 1,4 ml (2,1 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:5

Ausbeute: 100 mg

15 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1680, 1610, 1580, 1510, 1470, 1255, 840, 750, 700

Beispiel 50: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}-4-chlorbenzolsulfonamid (T18)

20 Ausgangsstoffe: 6,76 g (21,6 mmol) Z11; 5,50 g (21,6 mmol) Z19; 14,0 ml (22,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10

Ausbeute: 5,6 g

25 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1610, 1580, 1500, 1460, 1320, 1250, 1160, 835

Beispiel 51: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}benzamid (T30)

30 Ausgangsstoffe: 457 mg (1,4 mmol) Z15; 257 mg (1,4 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 350 mg

35 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1655, 1615, 1580, 1500, 1460, 1250, 840, 760, 710

Beispiel 52: N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}acetamid (T49)

- 5 Ausgangsstoffe: 2,5 g (8 mmol) Z11; 1,0 g (8 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 5,7 ml (9 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 1,7 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960, 1630, 1610, 1550, 1500, 1450,
 10 1240, 830

Beispiel 53: [4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioeseter (T81)

- 15 Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,8 mmol) Z12; 0,8 g (7,8 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 5,1 ml (8,2 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 2,25 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1660, 1600, 1500, 1485, 830

20

Beispiel 54: [4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioeseter (T82)

- Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,78 mmol) Z12; 0,93 g (7,78 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 5,1 ml (8,16 mmol) BuLi
 25 Elutionsmittel: Dichlormethan
 Ausbeute: 2,2 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960, 1670, 1500, 1405, 830

30 Beispiel 55: N¹-{2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}acetamid (T84)

- Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,1 mmol) Z12; 0,4 g (3,1 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi
 35 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 0,97 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1635, 1550, 1500, 1410, 830

Beispiel 56: N¹-{2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}benzamid (T85)

Ausgangsstoffe: 0,8 g (2,5 mmol) Z12; 0,5 g (2,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,7 ml (2,7 mmol) BuLi
 5 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
 Ausbeute: 71 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2900, 1630, 1500, 1400, 830

10 Beispiel 57: N¹-{2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfanyl]ethyl}-4-chlorbenzolsulfonamid (T86)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,6 mmol) Z12; 464 mg (1,6 mmol) Z20; 1,2 ml (1,9 mmol) BuLi
 15 Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:2
 Ausbeute: 167 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3290, 3060, 2840, 1580, 1500, 1480, 1320, 1150, 825

20 Beispiel 58: 2-(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T89)

Ausgangsstoffe: 2,0 g (7,95 mmol) Z10; 0,9 g (7,97 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 5,6 ml (9 mmol) BuLi
 25 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 1,6 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1660, 1480, 1430, 760, 695

30 Beispiel 59: (4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T90)

Ausgangsstoffe: 808 mg (3,2 mmol) Z10; 434 mg (3,2 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 2,1 ml (3,4 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1
 35 Ausbeute: 295 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1650, 1600, 1570, 1500, 1445, 1245, 760, 695

Beispiel 60: N¹-[2-(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-ethyl]acetamid (T93)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (4,0 mmol) Z10; 0,5 g (4,0 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 2,6 ml (4,2 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 755 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1650, 1600, 1570, 1510, 1440, 770, 700

10 Beispiel 61: N¹-[2-(4,5-Diphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-ethyl]benzamid (T94)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (4,0 mmol) Z10; 0,7 g (4,0 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 2,6 ml (4,2 mmol) BuLi

15 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 700 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3070, 2940, 1640, 1600, 1550, 1490, 1450, 770, 700

20 Beispiel 62: [4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl] N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T95)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,7 mmol) Z13; 0,9 g (8,7 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 6 ml (9,6 mmol) BuLi

25 Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 1,5 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1675, 1605, 1500, 835

30 Beispiel 63: [4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl] N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T96)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (8,67 mmol) Z13; 1,2 g (8,67 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 6,5 ml (10,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:6

35 Ausbeute: 2,2 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1670, 1610, 1590, 1500, 1460, 840

Beispiel 64: N¹-{2-[4,5-Bis(4-fluorphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzamid (T98)

5 Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,5 mmol) Z13; 0,7 g (3,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 2,3 ml (3,7 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:1
 Ausbeute: 541 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1630, 1600, 1545, 1500, 1400, 830

10

Beispiel 65: [4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T99)

15 Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,57 mmol) Z14; 0,3 g (2,57 mmol) N,N-Dimethylcarbamoylchlorid; 1,8 ml (2,88 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
 Ausbeute: 583 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2940, 1650, 1610, 1580, 1500, 1450, 1255, 840

20

Beispiel 66: N¹-{2-[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}acetamid (T101)

25 Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,6 mmol) Z14; 0,3 g (2,6 mmol) N-(2-Chlorethyl)acetamid; 1,7 ml (2,7 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 677 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1650, 1610, 1560, 1460, 845

30 Beispiel 67: N¹-{2-[4,5-Bis(4-trifluormethylphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzamid (T102)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,6 mmol) Z14; 0,3 g (2,5 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,7 ml (2,7 mmol) BuLi
 35 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
 Ausbeute: 630 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3060, 2930, 1620, 1575, 1490, 1420, 845, 710

Beispiel 68: [4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T103)

Ausgangsstoffe: 2,0 g (7,0 mmol) Z16; 0,8 g (7,0 mmol) N,N-

5 Dimethylcarbamoylchlorid; 5,3 ml (8,4 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 1,45 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1650, 1600, 1500, 1480, 830, 765, 695

10 Beispiel 69: [4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T104)

Ausgangsstoffe: 2,0 g (7,0 mmol) Z16; 1,0 g (7,0 mmol) N,N-

Diethylcarbamoylchlorid; 5,3 ml (8,4 mmol) BuLi

15 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 1,6 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1670, 1500, 1485, 830, 770, 700

20 Beispiel 70: N¹-{2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzamid (T106)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (3,5 mmol) Z16; 0,6 g (3,5 mmol) N-(2-

Chlorethyl)benzamid; 2,3 ml (3,7 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

25 Ausbeute: 538 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3060, 2920, 1640, 1600, 1540, 1500, 1475, 830, 770, 700

30 Beispiel 71: [4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-dimethylcarbaminsäurethioester (T107)

Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,9 mmol) Z17; 0,9 g (7,9 mmol) N,N-

Dimethylcarbamoylchlorid; 6,0 ml (9,5 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

35 Ausbeute: 1,2 g

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960, 1650, 1600, 1500, 1480, 1240, 820

Beispiel 72: [4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-N,N-diethylcarbaminsäurethioester (T108)

5 Ausgangsstoffe: 2,5 g (7,9 mmol) Z17; 0,9 g (7,9 mmol) N,N-Diethylcarbamoylchlorid; 6,0 ml (9,5 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10
 Ausbeute: 1,2 g
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2960, 1640, 1600, 1500, 1480, 1240, 825

10

Beispiel 73: N¹-(2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)benzamid (T110)

15 Ausgangsstoffe: 0,5 g (1,6 mmol) Z17; 0,3 g (1,6 mmol) N-(2-Chlorethyl)benzamid; 1,2 ml (1,9 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
 Ausbeute: 130 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3060, 2940, 1640, 1615, 1560, 1490, 1460, 1250, 835, 740, 710

20

Beispiel 74: N¹-(2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)4-chlorbenzolsulfonamid (T111)

25 Ausgangsstoffe: 0,5 g (1,6 mmol) Z17; 471 mg (1,6 mmol) Z20;
 1,2 ml (1,9 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:2
 Ausbeute: 226 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1565, 1505, 1455, 1310, 1240, 1150, 825

30

h) Verbindungen, die durch Umsetzen von 4,5-Diaryl-1H-imidazol-2-yl-sulfanylalkylaminen mit Carbonsäure- oder Sulfonsäurehalogeniden gewonnen wurden

35 Beispiel 75: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]propyl)benzamid (T16)

500 mg (1,4 mmol) der Verbindung Z 21 aus Beispiel 21 wurden in trockenem THF suspendiert, auf -50°C abgekühlt und 1,0 ml

(1,6 mmol) BuLi unter Stickstoff zugespritzt. Nach 5 min Rühren wurden 190 mg (1,4 mmol) Benzoylchlorid, die in trockenem THF gelöst waren, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Das Produkt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Es wurden 234 mg der im Titel benannten Verbindung gewonnen.
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1635, 1610, 1575, 1500, 1465, 1250, 835, 710, 700

- 10 In analoger Weise wie in Beispiel 75 beschrieben wurden nachstehende Verbindungen aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

15 Beispiel 76: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}benzolsulfonamid (T17)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 250 mg (1,4 mmol) Benzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:5

- 20 Ausbeute: 200 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1610, 1500, 1450, 1320, 1250, 1150, 830, 750, 690

25 Beispiel 77: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-chlorbenzolsulfonamid (T18)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 300 mg (1,4 mmol) 4-Chlorbenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

- 30 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10
 Ausbeute: 446 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1610, 1580, 1500, 1460, 1320, 1250, 1160, 835

Beispiel 78: N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-fluorbenzolsulfonamid (T20)

- 5 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 272 mg (1,4 mmol) 4-Fluorbenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1
 Ausbeute: 347 mg
- 10 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2840, 1610, 1590, 1500, 1460, 1320, 1250, 1160, 830

Beispiel 79: N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-nitrobenzolsulfonamid (T21)

- 15
 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 313 mg (1,4 mmol) 4-Nitrobenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:10
- 20 Ausbeute: 455 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2840, 1610, 1525, 1500, 1460, 1440, 1350, 1250, 1160, 835

Beispiel 80: N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-3,5-bis(trifluormethyl)benzolsulfonamid (T22)

- 25
 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 438 mg (1,4 mmol) 4-Bis(trifluormethyl)benzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
- 30 Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:2
 Ausbeute: 405 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1600, 1510, 1490, 1455, 1350, 1240, 1155, 825

Beispiel 81: N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-methoxybenzolsulfonamid (T23)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 289 mg
 5 (1,4 mmol) 4-Methoxybenzoylsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol)
 BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:5

Ausbeute: 387 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1590, 1500, 1455, 1330, 1240,
 10 1155, 825

Beispiel 82: N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-methylbenzolsulfonamid (T24)

15 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 250 mg
 (1,4 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:5

Ausbeute: 430 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1570, 1500, 1450, 1320, 1240,
 20 1150, 830

Beispiel 83: N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,4,6-trimethylbenzolsulfonamid (T25)

25 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 306 mg
 (1,4 mmol) Mesitylensulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 430 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1615, 1520, 1505, 1465, 1325, 1250,
 30 1160, 840

Beispiel 84: N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-(tert-butyl)benzolsulfonamid (T26)

35 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 326 mg
 (1,4 mmol) 4-tert-Butylbenzolsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6
 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Petrolether 1:1

Ausbeute: 368 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1615, 1525, 1465, 1330, 1255, 1170, 840

Beispiel 85: N^1 -(4-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethylsulfamoyl}-phenyl)acetamid (T27)

5

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 327 mg (1,4 mmol) 4-Acetamidobenzolsulfonylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

10 Ausbeute: 360 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1680, 1610, 1590, 1500, 1460, 1320, 1250, 1150, 835

15

Beispiel 86: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-chlorbenzamid (T32)

Ausgangsstoffe: 840 mg (2,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 420 mg (2,4 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid; 1,6 ml (2,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 2:1

20 Ausbeute: 636 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1630, 1590, 1560, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 87: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3-chlorbenzamid (T33)

25

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 327 mg (1,4 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 344 mg

30 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1640, 1615, 1570, 1500, 1465, 1250, 840, 805

Beispiel 88: N^1 -(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-2-chlorbenzamid (T34)

35

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 247 mg (1,4 mmol) 2-Chlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 300 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1645, 1615, 1600, 1500, 1465, 1250, 840, 750

5 Beispiel 89: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,4-dichlorbenzamid (T35)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 295 mg (1,4 mmol) 2,4-Dichlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

10 Ausbeute: 120 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 2840, 1640, 1610, 1585, 1500, 1460, 1250, 835

15 Beispiel 90: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,6-dichlorbenzamid (T36)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 295 mg (1,4 mmol) 2,6-Dichlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:6

20 Ausbeute: 470 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1650, 1615, 1580, 1500, 1460, 1430, 1250, 840, 780

25 Beispiel 91: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-3,5-dichlorbenzamid (T37)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 293 mg (1,4 mmol) 3,5-Dichlorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

30 Ausbeute: 527 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1620, 1570, 1510, 1470, 1255, 840

Beispiel 92: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-fluorbenzamid (T38)

35

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 223 mg (1,4 mmol) 4-Fluorbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
Ausbeute: 95 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1630, 1600, 1550, 1500, 1455, 1240, 830

Beispiel 93: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-cyanobenzamid (T39)

5

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 234 mg (1,4 mmol) 4-Cyanobenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 384 mg

10 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1650, 1615, 1560, 1505, 1440, 1250, 840

Beispiel 94: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-nitrobenzamid (T40)

15

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 262 mg (1,4 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 523 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1640, 1600, 1560, 1500, 1440, 1345, 1250, 835

20

Beispiel 95: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2-nitrobenzamid (T41)

25

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 262 mg (1,4 mmol) 2-Nitrobenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 523 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2840, 1645, 1610, 1560, 1500, 1440, 1350, 1250, 840, 730

30

Beispiel 96: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-(trifluormethyl)benzamid (T42)

35

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 294 mg (1,4 mmol) 4-Trifluormethylbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol)

BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 400 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1640, 1610, 1570, 1500, 1460, 1250, 830

Beispiel 97: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3-(trifluormethyl)benzamid (T43)

- 5 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 294 mg (1,4 mmol) 3-Trifluormethylbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
 Ausbeute: 400 mg
 10 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1640, 1610, 1590, 1500, 1430, 1250, 840, 760

Beispiel 98: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzamid (T44)

- 15 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 391 mg (1,4 mmol) 3,5-Bis(trifluormethyl)benzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3
 20 Ausbeute: 400 mg
 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1655, 1620, 1580, 1510, 1465, 1250, 840

Beispiel 99: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-4-methoxybenzamid (T45)

- 25 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 240 mg (1,4 mmol) p-Anisoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:1
 Ausbeute: 384 mg
 30 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1620, 1580, 1500, 1460, 1255, 840

Beispiel 100: N¹-(2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl)-3,4,5-trimethoxybenzamid (T46)

- 35 Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 323 mg (1,4 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
 Elutionsmittel: Ethylacetat
 Ausbeute: 200 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2930, 2820, 1620, 1605, 1570, 1495, 1450, 1240, 830

Beispiel 101: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-methylbenzamid (T47)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 218 mg (1,4 mmol) p-Toluoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 357 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1615, 1555, 1460, 1250, 830

Beispiel 102: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-(tert-butyl)benzamid (T48)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 277 mg (1,4 mmol) 4-tert-Butylbenzoylchlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

Ausbeute: 390 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2860, 1630, 1610, 1585, 1500, 1460, 1250, 835

Beispiel 103: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-4-(tert-butyl)benzamid (T50)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 130 mg (1,4 mmol) Propionsäurechlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 317 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1730, 1605, 1510, 1495, 1450, 1240, 825

Beispiel 104: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2-methylpropanamid (T51)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 150 mg (1,4 mmol) Isobuttersäurechlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi

Elutionsmittel: Ethylacetat

Ausbeute: 217 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2960, 1635, 1605, 1515, 1495, 1455,
1240, 830

5 Beispiel 105: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,2-dimethylpropanamid (T52)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,4 mmol) T15 aus Beispiel 28; 170 mg
(1,4 mmol) Pivalinsäurechlorid; 1,0 ml (1,6 mmol) BuLi
Elutionsmittel: Ethylacetat/Dichlormethan 1:3

10 Ausbeute: 219 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2970, 1620, 1580, 1525, 1505, 1465,
1250, 840

15 In analoger Weise zu Beispielen 104 und 105 wurden nachstehende Verbindungen hergestellt:

Beispiel 106: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}furan-2-carboxamid (T53)

20 Beispiel 107: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}thiophen-2-carboxamid (T54)

Beispiel 108: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-1-naphthamid (T55)

25

Beispiel 109: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2-naphthamid (T56)

30 Beispiel 110: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-N',N'-dimethylharnstoff (T57)

Beispiel 111: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-N',N'-diethylharnstoff (T58)

35 Beispiel 112: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2-phenylacetamid (T59)

Beispiel 113: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-3-phenylpropanamid (T60)

Beispiel 114: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-3-phenylprop-2-enamid (T61)

5 Beispiel 115: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-2,2-diphenylacetamid (T62)

Beispiel 116: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-methansulfonamid (T63)

10

Beispiel 117: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-ethansulfonamid (T64)

15

Beispiel 118: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-propan-2-sulfonamid (T65)

Beispiel 119: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-phenylmethansulfonamid (T66)

20

Beispiel 120: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-naphthalin-1-sulfonamid (T67)

Beispiel 121: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-naphthalin-2-sulfonamid (T68)

25

i) Synthese der 2-(4,5-Diaryl-1H-imidazol-1-yl)essigsäureethylester

30

Beispiel 122: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-pyridylmethyl-sulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z23)

35

1,3 g (3,3 mmol) der Verbindung T69 aus Beispiel 30 wurden in absolutem THF gelöst und 120 mg (5 mmol) NaH unter Rühren in kleinen Portionen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 0,5 g (3,3 mmol) Bromessigsäureethylester, gelöst in trockenem DMF, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann 2 Std. bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das DMF abgedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei mit Ethylacetat

eluiert wurde. Es wurden 1,37 g der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

Die nachstehenden Verbindungen wurden in analoger Weise wie in
5 Beispiel 122 beschrieben aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

Beispiel 123: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(3-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z24)

10

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,2 mmol) T70 aus Beispiel 31; 270 mg (1,6 mmol) Bromessigsäureethylester; 72 mg (3 mmol) NaH
Ausbeute: 587 mg

15

Beispiel 124: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(4-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z25)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,2 mmol) T71 aus Beispiel 32; 270 mg (1,6 mmol) Bromessigsäureethylester; 72 mg (3 mmol) NaH

20

Ausbeute: 584 mg

Beispiel 125: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-chinolylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z26)

25

Ausgangsstoffe: 400 mg (0,9 mmol) T72 aus Beispiel 33; 150 mg (0,9 mmol) Bromessigsäureethylester; 30 mg (1,2 mmol) NaH
Ausbeute: 423 mg

30

Beispiel 126: 2-[4,5-Diphenyl-2-(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z27)

Ausgangsstoffe: 1,2 g (3,5 mmol) T91 aus Beispiel 38; 0,4 g (3,5 mmol) Bromessigsäureethylester; 101 mg (4,2 mmol) NaH
Ausbeute: 1,0 g

35

Beispiel 127: 2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester (Z28)

- 5 Ausgangsstoffe: 0,85 g (2,1 mmol) Z22 aus Beispiel 22; 0,35 g (2,1 mmol) Bromessigsäureethylester; 0,60 g (2,5 mmol) NaH
Ausbeute: 788 mg

k) Synthese der Carbonsäuren durch Esterhydrolyse

10

Beispiel 128: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T75)

15

1,37 g (2,8 mmol) der Verbindung Z23 aus Beispiel 23 wurden in Ethanol gelöst, mit 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Ethanol abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10%-iger H₃PO₄ auf einen pH-Wert von 6-7 angesäuert und noch-

20

mals mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und aus Ethanol auskristallisiert. Es wurden 865 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.

25

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3400, 1720, 1600, 1510, 1430, 1240, 830, 790, 740

30

Die nachstehenden Verbindungen wurden in analoger Weise wie in Beispiel 128 beschrieben aus den genannten Ausgangsstoffen hergestellt:

Beispiel 129: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(3-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T76)

35

Ausgangsstoffe: 587 mg (1,2 mmol) Z24 aus Beispiel 123; 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH

Ausbeute: 445 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 3450, 2965, 1710, 1600, 1560, 1500, 1410, 1235, 825, 775, 700

Beispiel 130: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(4-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T77)

Ausgangsstoffe: 584 mg (1,2 mmol) Z25 aus Beispiel 124; 5 ml

5 (10 mmol) 2 N NaOH

Ausbeute: 308 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3450, 2960, 1710, 1600, 1575, 1485, 1410, 1230, 830, 740, 680

10 Beispiel 131: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-2(2-chinolylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T78)

Ausgangsstoffe: 423 mg (0,8 mmol) Z26 aus Beispiel 125; 2 ml (4 mmol) 2 N NaOH

15 Ausbeute: 305 mg

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3450, 1720, 1610, 1500, 1420, 1250, 835, 780, 760

20 Beispiel 132: 2-[4,5-Diphenyl-2-(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T92)

Ausgangsstoffe: 1,0 g (2,3 mmol) Z27 aus Beispiel 126; 7,5 ml (15 mmol) 2 N NaOH

Ausbeute: 3444 mg

25 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3440, 3050, 1720, 1600, 1570, 1500, 1430, 1235, 770, 700, 750, 675

Beispiel 133: 2-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-2-(2-pyridylmethylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]-essigsäure (T109)

30

Ausgangsstoffe: 788 mg (1,6 mmol) Z28 aus Beispiel 127; 5 ml (10 mmol) 2 N NaOH

Ausbeute: 242 mg

35 IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 3400, 1715, 1615, 1570, 1510, 1430, 1250, 830, 740, 695

1) Oxidation von Thioethern zu Sulfonen

Beispiel 134: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfonylethyl]pyridin (T74)

0,2 g (0,5 mmol) der Verbindung T69 aus Beispiel 30 wurden in
 5 30 ml THF/Methanol (1:1) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann
 wurden in 30 ml Wasser gelöste 2,3 g (3,7 mmol) Oxon® (Kalium-
 monopersulfat-Tripelsalz = 2KHSO₅ x KHSO₄ x K₂SO₄) zugetropft.
 Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Dann wurde das
 Oxon® abfiltriert, die organischen Lösungsmittel abgezogen und
 10 die wässrige Phase mit Ethylacetat und Dichlormethan ausge-
 schüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄
 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat
 (wahlweise kann auch CH₂Cl₂/n-Hexan verwendet werden) auskris-
 tallisiert. Es wurden 140 mg der im Titel genannten Verbindung
 15 gewonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1610, 1520, 1500, 1430, 1330, 1245,
 1140, 830, 770, 705

Beispiel 135: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-ylsulfonylethyl]essigsäureethylester (T80)

1,0 g (2,5 mmol) der Verbindung T79 aus Beispiel 35 wurden mit
 6,1 g (10 mmol) Oxon® wie in Beispiel 134 beschrieben umge-
 setzt. Es wurden 0,9 g der im Titel genannten Verbindung ge-
 25 wonnen.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 2940, 1740, 1610, 1570, 1500, 1450,
 1335, 1250, 1140, 830

m) Alkylierung mit Methyljodid und NaH

30

Beispiel 136: 2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyll-1-(dimethylamino)propan-1-on (T8)

500 mg (1,26 mmol) der Verbindung T6 aus Beispiel 24 wurden in
 35 DMF gelöst. Dann wurden 48 mg (2,0 mmol) NaH portionsweise
 zugegeben. Die Mischung wurde 10 min gerührt und dann wurden
 358 mg (2,52 mmol) Methyljodid zugetropft. Die Reaktion er-
 folgte 2 Std. bei RT. Zur Inaktivierung des überschüssigen NaH
 wurde die Reaktionsmischung anschließend mit 10 ml Methanol

versetzt. Nach abgeschlossener Gasentwicklung wurden die Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Ethylacetat gereinigt.

IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2940, 1640, 1620, 1620, 1585, 1500,
5 1455, 1255, 845

Die nachstehenden Verbindungen wurden analog zu dem in Beispiel 136 beschriebenen Verfahren hergestellt:

- 10 Beispiel 137: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}- N^1 -1-methyl-4-chlorbenzol-sulfonamid (T19)

Ausgangsstoffe: 400 mg (0,8 mmol) T18 aus Beispiel 50; 284 mg
15 (2,0 mmol) Methyliodid; 96 mg (4,0 mmol) NaH
Ausbeute: 30 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 1620, 1590, 1500, 1465, 1350, 1255, 1170, 840

- 20 Beispiel 138: N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}- N^1 -1-methyl-benzamid-chlorbenzol-sulfonamid (T31)

Ausgangsstoffe: 340 mg (0,7 mmol) T28 aus Beispiel 29; 213 mg
25 (1,5 mmol) Methyliodid; 96 mg (4,0 mmol) NaH
Ausbeute: 234 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2940, 2820, 1625, 1570, 1490, 1450, 1240, 830, 770, 710

- 30 Beispiel 139: 2-[4,5-Bis(4-chlorphenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]-1-(dimethylamino)propan-1-on (T88)

Ausgangsstoffe: 500 mg (1,23 mmol) T87 aus Beispiel 37; 350 mg
(2,46 mmol) Methyliodid; 48 mg (2,0 mmol) NaH
35 Ausbeute: 410 mg
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm^{-1}) = 2920, 1640, 1490, 1470, 830

n) Synthese des N^1 -{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}- N^1 -1-methylbenzamids

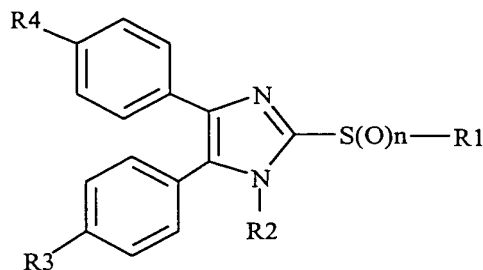
Beispiel 140: N¹-{2-[4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl]ethyl}-N¹-1-methylbenzamid (T29)

- 5 2,0 g (6,4 mmol) der Verbindung Z11 aus Beispiel 11 wurden in trockenem THF suspendiert und auf -50°C abgekühlt. Dann wurden unter Stickstoff 4,2 ml (6,7 mmol) n-Butyllithium zugespritzt. Nach 5 min Rühren bei der niedrigen temperatur wurden 0,9 g (6,4 mmol) 1-Brom-2-chlorethan zugetropft. Das Kältebad wurde
10 entfernt und das Reaktionsgemisch 3 Std. bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch wieder auf -50°C abgekühlt und es wurden 0,9 g (6,4 mmol) N-Methylbenzamid zugesetzt. Es wurden weitere 4,2 ml (6,7 mmol) n-Butyllithium zugespritzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt wurde
15 über eine Kieselgelsäule chromatographiert, wobei mit Ethylacetat/Petrolether (3:1) eluiert wurde. Es wurden 200 mg der im Titel genannten Verbindung gewonnen.
IR (KBr): $1/\lambda$ (cm⁻¹) = 1600, 1570, 1510, 1450, 1240, 830

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verbindungen der Formel I

5



worin

10

R^1 die folgenden Bedeutungen besitzt:

15

- CONR^5R^6 , worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N und O, bilden;

20

- $\text{A-CONR}^5\text{R}^6$, worin A für $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ en, das gegebenenfalls durch $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-CO}$ substituiert ist, steht und R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Phenyl, das gegebenenfalls durch ein oder 2 Halogenatome substituiert ist, stehen;

25

- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylen-R}^7$, wobei R^7 für NR^5R^6 , einen aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und ein oder zwei Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, S und O, wobei der heterocyclische Rest gegebenenfalls mit einem Benzolring kondensiert sein kann, oder COOR^8 steht, R^5 und R^6 unabhängig voneinander für H oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ stehen und R^8 für H oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht;

30

- C₁-C₆-Alkylen-CO-R⁹, wobei R⁹ für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, steht;
- C₁-C₆-Alkylen-NR¹⁰-CO-R¹¹, wobei R¹⁰ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht,

R¹¹ für

- Phenyl, das gegebenenfalls durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, CN, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkyl,
- Naphthyl,
- C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituiert ist,
- C₂-C₆-Alkenyl,
- CH=CH-Phenyl,
- einen aromatischen, heterocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und 1 oder 2 Heteroatomen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter N, O und S, oder
- NR⁵R⁶ steht, wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H oder C₁-C₆-Alkyl stehen;
- C₁-C₆-Alkylen-NR¹⁰-SO₂-R¹², worin n für 0, 1 oder 2 steht,

R¹² für

- Phenyl, das gegebenenfalls 1, 2 oder 3 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Halogen, NO₂, CF₃, OC₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl, NH₂ und NHCOC₁-C₃-Alkyl,
- C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylgruppen substituiert ist, oder
- Naphthyl, steht

R¹⁰ für H oder C₁-C₆-Alkyl steht,

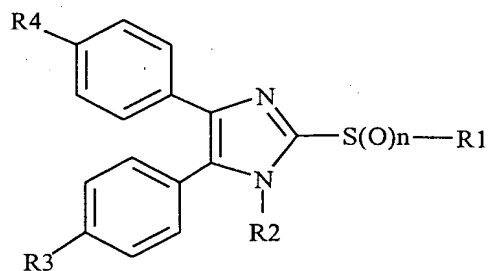
R² für H, C₁-C₆-Alkyl oder (CH₂)₆COOH steht,

R^3 und R^4 , die gleich oder verschieden sein können, für H, OH, OC_1-C_6 -alkyl, Halogen oder C_1-C_6 -Alkyl, das mit 1, 2 oder 3 Halogenatomen substituiert ist, stehen, n für 0, 1 oder 2 steht und
 5 o für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht,
 und die optischen Isomere und physiologisch verträglichen Salze davon.

- 10 2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei mindestens einer der Reste R^3 und R^4 für eine Hydroxy- oder C_1-C_6 -Alkoxygruppe steht.
- 15 3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, wobei beide Reste R^3 und R^4 unabhängig voneinander für eine Hydroxy- oder C_1-C_6 -Alkoxygruppe stehen.
- 20 4. Verbindung der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R^1 für $CONR^5R^6$, Phenyl-CO-NR¹⁰ C_1-C_6 -Alkylen, Pyridyl- C_1-C_6 -alkylen, C_1-C_6 -Alkyl- $CONR^{10}-C_1-C_6$ -alkylen, Carboxy- C_1-C_6 -alkylen steht, wobei R^5 und R^6 für C_1-C_6 -Alkyl, R^{10} für H oder C_1-C_6 -Alkyl stehen.
- 25 5. Pharmazeutische Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gegebenenfalls zusammen mit ein oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Träger- und/oder Zusatzstoffen.
- 30 6. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.
- 35 7. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen, wobei man einer Person die einer derartigen Behandlung bedarf, eine immunmodulierend wirkende und/oder die Cyclooxygenase-hemmende Menge einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 verabreicht.

Zusammenfassung

- 5 Die Erfindung betrifft 2-Mercapto-4,5-diarylimidazolderivate der Formel I



10

worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine immunmodulierende und Cyclooxygenase-inhibierende Wirkung und sind daher geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Immunsystems im Zusammenhang stehen.

15

THIS PAGE BLANK (USPTO)